

Интермиттирующая терапия остеопороза с помощью внутривенной формы ибандроната

Л.И. Алексеева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Последовательно рассмотрено внедрение интермиттирующего назначения ибандроната (И) с определением его однократной дозы и годовой кумулятивной дозы. Приведены данные о достаточной антирезорбтивной активности прерывистого курса лечения. Показана необходимость создания внутривенной формы препарата и подробно представлены данные об эффективности парентерального И, описана возможность его применения при вторичном (стероидном) остеопорозе. Приведены доказательства уменьшения риска внепозвоночных и всех клинических переломов при внутривенном введении 3 мг И ежеквартально и пероральном приеме 150 мг ежемесячно.

Intermittent intravenous ibandronate therapy for osteoporosis

L.I. Alekseyeva

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The author consecutively considers the introduction of intermittent use of ibandronate (I), by determining its single dose and annual cumulative dose. She presents data on the adequate antiresorptive activity of intermittent treatment, shows it necessary to design an intravenous dosage form of the drug and gives detailed data on the efficacy of parenteral I. The fact that the agent may be used in secondary (steroidal) osteoporosis is provided. There is evidence that the risk of extravertebral and all clinical fractures reduces when I is intravenously injected in a dose of 3 mg quarterly and orally administered in a dose of 150 mg monthly.

Актуальность проблемы остеопороза (ОП) обусловлена, в первую очередь, его высокой распространенностью (по данным разных авторов, от 2 до 10% населения) и значительным увеличением его частоты с возрастом, что с учетом демографической ситуации в мире будет приводить к значительным материальным затратам общества. ОП занимает одно из первых мест среди заболеваний опорно-двигательного аппарата, представляя собой метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, что ведет к повышению риска переломов костей.

Примерно 85% всех случаев заболевания составляет первичный ОП (постменопаузальный и сенильный). Первичным считается также ювенильный и идиопатический ОП. Описаны и вторичные формы заболевания, связанные либо с разными болезнями, например, ревматическими (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева); эндокринными (тиреотоксикоз, синдром Иценко–Кушинга и др.) или с приемом различных лекарственных препаратов, прежде всего, глюкокортикоидов (ГК), которые являются препаратами первой линии для лечения многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний. И хотя их применение значительно облегчило течение этих болезней, хорошо известно, что ГК могут снижать минеральную плотность кости (МПК), повышая риск переломов. Частота переломов при длительном (более 5 лет) лечении ГК достигает 30–50% [1, 2].

Ключевым звеном патогенеза любой формы ОП является нарушение равновесия между процессами костеобразования и костной резорбции, другими словами, дисбаланс процессов костного ремоделирования, заключающийся или в ускорении костной резорбции, или в снижении скорости образования кости.

В связи с этим фармакотерапия ОП направлена, прежде всего, на основные звенья патогенеза заболевания — на

снижение костной резорбции и повышение образования новой костной ткани, что позволяет добиться повышения массы кости и тем самым, возможно, предотвращать переломы. Известно, что риск периферических переломов и переломов позвонков снижается на 46 и 39% соответственно при увеличении МПК на 6% в поясничном отделе позвоночника или на 3% в проксимальном отделе бедра [3]. Кроме того, терапия должна позитивно воздействовать и на трабекулярную, и на кортикальную кость.

Основным критерием эффективности того или иного препарата при ОП является возможность предотвращения переломов костей, оцениваемая по уменьшению риска переломов; вторичными суррогатными маркерами служат увеличение МПК и уменьшение биохимических маркеров костного обмена. Все эти характеристики имеют отношение к прочности кости, определяющей ее резистентность к переломам.

Одним из основных патогенетических видов лечения ОП является антирезорбтивная терапия, представленная азотсодержащими бисфосфонатами (БФ) — мощными ингибиторами костной резорбции. Эти препараты имеют разную антирезорбтивную активность, которая зависит от их химической структуры. Ибандронат (И) и золедронат обладают наивысшей антирезорбтивной активностью.

Первые эксперименты на животных с дефицитом эстрогенов определили дозы И для использования в клинических исследованиях и возможность его интермиттирующего назначения. На крысах показано, что оптимальная доза препарата, предотвращающая потерю кости, составляет 1 мкг/кг в сутки [4], у собак эта доза оказалась такой же [5].

На основании этих результатов было проведена работа, в которой обезьянам внутривенно вводили И в дозах 10, 30 или 150 мкг/кг с интервалом в 30 дней в течение 16 мес [6, 7]. При этом только 2 последние дозы предотвращали потерю кости у обезьян, индуцированную овариэктомией, и

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Клинические исследования И, включенные в метаанализ

Дозы И		Клинические исследования				Всего
		BONE	IV fracture	MOBILE	DIVA	
Высокие (n=1290)	3 мг в/в каждые 3 мес	—	—	—	459	459
	2 мг в/в каждые 2 мес	—	—	—	440	440
	150 мг <i>per os</i> каждый месяц	—	—	392	—	392
Средние (n=3585)	100 мг <i>per os</i> каждый месяц	—	—	391	—	391
	50+50 мг <i>per os</i> каждый месяц	—	—	392	—	392
	20 мг <i>per os</i> с интервалом	976	—	—	—	976
	2,5 мг <i>per os</i> ежедневно	977	—	392	457	1826
Низкие (n=1911)	1 мг в/в каждые 3 мес	—	961	—	—	961
	0,5 мг в/в каждые 3 мес	—	950	—	—	950
Плацебо (n=1924)	Плацебо	975	949	—	—	1924
Всего (n=1290)		2928	2860	1566	1356	8710

Примечание. в/в – внутривенное введение.

увеличение МПК было большим при дозе 150 мкг/кг по сравнению с дозой 30 мкг/кг. Кроме того, И не нарушал процессы минерализации.

Далее очень важно было определить дозу препарата для более редкого введения. Интуитивно предположили, что годовая кумулятивная доза (ГКД; суммарная доза препарата за год $\times 0,6\%$ для перорального И; 100% для внутривенно вводимого И; в процентах указана биодоступность препарата) для достижения клинического эффекта должна быть одинаковой для ежедневного перорального приема И и для более редкого его применения. Затем была проведена серия клинических исследований II и III фаз с различными кумулятивными дозами препарата. Хотя в экспериментах на животных установили, что эффективность лечения определяется общей кумулятивной дозой препарата и не зависит от частоты введения, последующее исследование III фазы показало, что для достижения заявленного эффекта при менее частом введении И требуется наивысшая ГКД [8].

Исследование по поиску оптимальной дозы показало, что И в дозах 2,5 мг/сут (ГКД 5,5 мг) и 5 мг/сут (ГКД 11 мг) эффективно увеличивал МПК в обеих группах больных с небольшим преимуществом в группе получавших И в дозе 2,5 мг/сут [9], поэтому эта доза И была выбрана для последующего изучения препарата в III фазе. Центральное исследование этой фазы BONE (oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) продемонстрировало эффективность ежедневного и интермиттирующего применения перорального И [10, 11]. Больные получали И по 2,5 мг/сут (ГКД 5,5 мг) или по 20 мг через день в первые 24 дня каждых 3 мес лечения (ГКД 5,8 мг) в течение 3 лет. Достоверное увеличение МПК и уменьшение риска переломов позвонков наблюдалось в обеих группах [10, 11], а последующий анализ подгрупп показал, что И значительно уменьшал риск внепозвоночных переломов в подгруппе больных с вы-

соким риском переломов при $T < -3,0$ [10]. Исследование BONE предоставило первые доказательства уменьшения риска переломов при интермиттирующем приеме препарата и установило, что ГКД при интермиттирующем приеме должна быть как минимум выше, чем при пероральном.

Для оптимизации приверженности больных лечению в последующем были проведены работы по использованию более удобного режима приема И 1 раз в месяц. Известно, что низкая приверженность лечению наблюдается при многих хронических заболеваниях. Примерно только половина больных соблюдает рекомендации врача при длительном лечении, что отражается на эффективности терапии. Это в полной мере относится и к ОП, поскольку прием БФ связан с определенными трудностями, в том числе с необходимостью принимать препарат натощак и в течение 30–60 мин после приема воздерживаться от еды и находиться в вертикальном положении, при этом возможность развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишеч-

ного тракта (ЖКТ) также снижает приверженность терапии. Кроме того, известно, что женщины с постменопаузальным ОП предпочитают не еженедельный, а более редкий прием препаратов [12].

В исследовании MOBILE (The Monthly Oral iBandronate In LadiEs) изучалась эффективность ежемесячной дозы И с ГКД примерно в 2–2,5 раза большей, чем ГКД при дозе 2,5 мг [13, 14]. Через 1 год лечения средние показатели МПК в поясничном отделе позвоночника увеличились на 4,9% при пероральном приеме И 150 мг 1 раз в месяц и на 3,9% при приеме 2,5 мг ежедневно ($p=0,002$). Эти результаты подтвердились и через 2 года лечения ($p<0,001$) [14] и свидетельствовали о том, что режим приема И 150 мг 1 раз в месяц обладает достаточной антирезорбтивной эффективностью. Высокая доза препарата, необходимая при ежемесячном приеме, хорошо переносилась и по безопасности была сравнима с плацебо.

Разработка парентеральных форм введения препарата связана не только с наличием у больных сопутствующих заболеваний ЖКТ или невозможностью выполнения строгих инструкций по его применению, но и с некоторыми преимуществами по сравнению с пероральными формами, поскольку внутривенное введение повышает приверженность терапии и обладает значительно меньшим количеством побочных реакций.

Внедрение внутривенного И началось с исследования, в котором определяли дозу препарата: препарат вводили 1 раз в 3 мес в дозе 0,25 мг (ГКД 1,0 мг), 0,5 мг (ГКД 2 мг), 1 мг (ГКД 4 мг) и 2 мг (ГКД 8 мг) в течение 1 года [15]. МПК в позвоночнике увеличилась при ГКД 2; 4; 8 мг без статистического различия между группами.

В 3-летнем исследовании III фазы статистически значимое увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо отмечено в группах с ГКД 2 и 4 мг ($p<0,0001$) [16]. И хотя у больных, получавших И внут-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

ривенно 1 раз в 3 мес, наблюдалось небольшое уменьшение частоты переломов позвонков, внепозвоночных переломов и переломов шейки бедра по сравнению с плацебо, эти изменения были субоптимальными и не достигли статистически значимого различия.

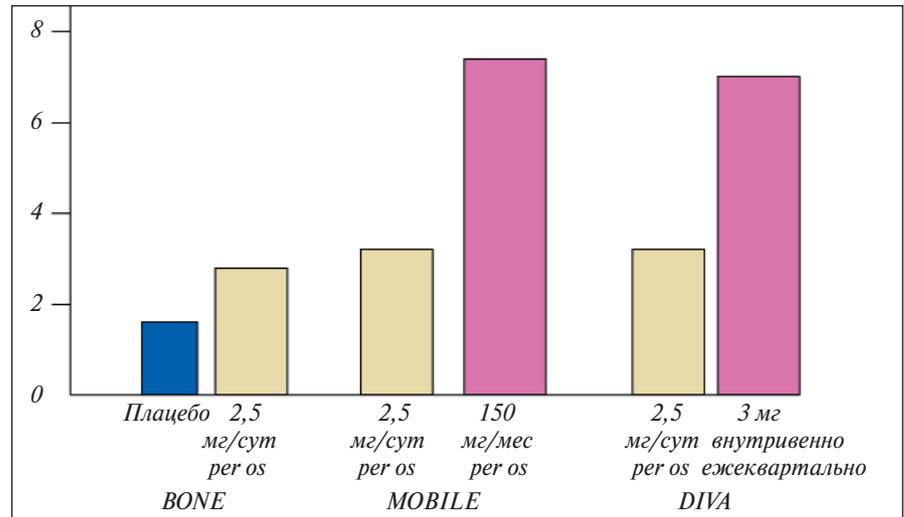
Чтобы повысить эффективность терапии, стали применять более высокие дозы И. Результаты исследований IRIS (Intermittent Regimen intravenous Ibandronate Study) [17] и DIVA (the Dosing Intravenous Administration) [18] подтвердили, что увеличение ГКД возможно. В исследовании IRIS больные получали И по 1 мг (ГКД 4 мг) или 2 мг (ГКД 8 мг) ежеквартально, 3-я группа больных – плацебо [17]. В обеих группах, леченных И, наблюдалось увеличение МПК по сравнению с плацебо, но больные, получавшие 2 мг И, достигли большего увеличения МПК, чем те, кому назначали 1 мг препарата [17].

В двойном слепом маскированном исследовании (DIVA) участвовало 1395 женщин (55–80 лет) с постменопаузальным ОП (длительность менопаузы от 5 лет, T<-2,5 в поясничном отделе позвоночника). Больные были рандомизированы на три группы: 1-я получала И внутривенно по 2 мг 1 раз в 2 мес (ГКД 12 мг), 2-я – 3 мг ежеквартально (ГКД 12 мг) и 3-я – 2,5 мг перорально ежедневно (ГКД 5,5 мг). Через 1 год лечения среднее увеличение МПК было статистически выше при внутривенном введении И по сравнению с пероральным ($p<0,001$) и составило 5,1% у 353 больных, получавших 2 мг И каждые 3 мес, 4,8% у 365 женщин, которым И назначали по 3 мг ежеквартально, и 3,8% у 377 пациенток при пероральном приеме [18, 19]. Эти результаты дали основание использовать внутривенное введение И для лечения ОП в дозе 3 мг ежеквартально (ГКД 12 мг).

Изменения МПК шейки бедра во всех областях измерения также были выше при парентеральном введении И. Обе дозы И при внутривенном введении хорошо переносились и не влияли на функцию почек. Больные, получавшие 3 мг И внутривенно ежеквартально, были включены в фазу продления исследования, и еще через 1 год увеличение МПК в пояснице и общем показателе бедра составило 7,0 и 3,3% соответственно по сравнению с исходными данными ($p<0,0001$), т.е. преимущество внутривенной формы И перед пероральной сохранялось ($p<0,001$). Во всех группах наблюдалось клинически значимое снижение уровня маркера костной резорбции СТХ (С-телопептида коллагена I типа) в сыворотке крови (53,4–59,9%).

Переносимость внутривенной формы И была примерно такой же, как и пероральной. Частота нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, составила 39,0 и 33,3% соответственно.

Эффективность любого БФ оценивается, прежде всего, по его способности снижать риск переломов. Поскольку внепозвоночные переломы традиционно не рассматриваются в качестве первичной конечной точки, приведенные исследования, включая BONE, не могут демонстрировать влияние разных доз и режимов введения И на риск переломов. С.Н. Chesnut и соавт. показали, что И, принимаемый в



Изменения МПК позвоночника, %

дозе 2,5 мг/сут внутрь, уменьшал частоту переломов при постменопаузальном ОП и внепозвоночных переломов у больных с высоким риском их развития при дополнительном анализе подгрупп [11].

Пероральный прием И ежемесячно и его внутривенное введение ежеквартально при 2-кратном повышении ГКД значительно улучшали МПК по сравнению с ежедневной терапией. Вместе с тем не ясно, могут ли эти дозы, при изучении которых уменьшение риска переломов тестировалось не прямо, обеспечить профилактику внепозвоночных переломов. В 2 проведенных метаанализах оценивали влияние разных доз и способов введения И на клинические и внепозвоночные переломы с использованием индивидуальных данных больных [20, 21].

Первый метаанализ включал 8710 больных (см. таблицу) и оценивал изменения МПК и риск переломов при ежемесячном пероральном приеме 150 мг И и ежеквартальном внутривенном введении 3 мг по сравнению с плацебо и время наступления перелома [20]. Изучали 6 ключевых внепозвоночных переломов (ключица, плечевая кость, запястье, кости таза, бедро и нижняя конечность), внепозвоночные переломы суммарно и все клинические переломы. Этот анализ показал, что в исследованиях BONE, MOBILE и DIVA максимальные ГКД приводили к большему увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника (см. рисунок) и шейке бедра. Высокие дозы И значительно снижали риск ключевых внепозвоночных (34,4%; $p=0,032$), всех периферических (29,9%; $p=0,041$) и всех клинических (28,8%; $p=0,010$) переломов по сравнению с таковым при использовании плацебо. Кроме того, в этих группах достоверно удлинялся период до наступления перелома ($p=0,031$; 0,025 и 0,002 соответственно). И хотя проведенный метаанализ имел некоторые ограничения (не все включенные в него исследования были плацебоконтролируемыми и у части больных не приводилось достаточных клинических характеристик для мультифакторного анализа), на основании полученных результатов авторы заключили, что ежеквартальное внутривенное введение 3 мг И и пероральный прием 150 мг препарата в месяц значительно снижают риск клинических и периферических переломов.

Переносимость И при внутривенном введении была хорошей. Так, в исследовании, посвященном профилактике переломов при парентеральном введении И, частота серьезных нежелательных явлений была сопоставима с таковой у

получавших плацебо (27; 23 и 25% для плацебо и И в дозах 1 и 0,5 мг соответственно) [21].

В исследовании DIVA И, вводимый внутривенно каждые 2 мес в дозе 2 мг и каждые 3 мес в дозе 3 мг, по безопасности был сравним с пероральным препаратом в дозе 2,5 мг ежедневно. Частота всех нежелательных явлений (85,3—88,6%), побочных реакций при лечении И (36,8—46,4%), побочных реакций, приведших к прекращению приема препарата (6,0—7,7%) [12], и серьезных нежелательных явлений (0,4—1,1%, $n=11$) была низкой и схожей в группах [22].

Проведенный метаанализ впервые доказал, что парентеральное введение 3 мг И каждые 3 мес и пероральный прием 150 мг И ежемесячно значительно уменьшают риск периферических и всех клинических переломов.

Второй метаанализ включал данные всех 8 контролируемых рандомизированных исследований И, причем он проводился таким образом, чтобы напрямую сравнить частоту переломов при лечении высокими и низкими дозами И в исследованиях MOBILE и DIVA. Результаты анализа свидетельствуют о том, что прием И по 150 мг 1 раз в месяц в течение 2 лет (ГКД 10,8 мг) уменьшает риск клинических переломов на 38%, а внутривенное введение И с ГКД 12 мг — на 43% по сравнению с ежедневным приемом 2,5 мг (ГКД 5,5 мг) [23].

Таким образом, 2 проведенных метаанализа доказали положительное влияние внутривенного и перорального использования И с высокой ГКД и большими интервалами между введениями на частоту периферических переломов у женщин с постменопаузальным ОП.

Существует еще одна область применения внутривенного И — вторичный ОП, обусловленный каким-либо хроническим заболеванием или развившийся на фоне приема некоторых лекарств, в частности ГК — глюкокортикоидный ОП (ГОП)*. Как уже отмечалось, низкая приверженность терапии характерна для многих хронических состояний. Перо-

ральное применение БФ часто затруднено не только из-за строгих рекомендаций по их приему или наличия сопутствующих заболеваний ЖКТ, но и из-за того, что такие больные нередко вынуждены принимать другие лекарства, схема приема которых может не совпадать с указанными рекомендациями, поэтому внутривенное введение И при ГОП может способствовать повышению приверженности лечению.

Изучение эффективности внутривенного введения И по сравнению с альфакальциолом при вторичном ОП проведено в 3-годичном открытом исследовании 104 больных (49 мужчин и 55 женщин, средний возраст — 64,7 года) с вторичным ОП, возникшим на фоне длительной (не менее 2 лет) терапии ГК. Больные были разделены на 2 группы, одна из которых получала внутривенно 2 мг И 1 раз в 3 мес, другая — 1 мг альфакальциолола ежедневно, дополнительно назначали кальций по 500 мг ежедневно [24]. Через 24 мес оценивали МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, кроме того, изменения МПК в пятке, интенсивность боли в спине и динамику роста за период наблюдения, частоту переломов позвонков и внепозвоночные переломы. Интермиттирующее введение И 1 раз в 3 мес значительно увеличивало МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и пятке по сравнению с таковым при лечении витамином D у больных вторичным ОП ($p<0,0001$). После 2 лет терапии среднее уменьшение роста было меньше у больных, получавших И (-0,27 и 0,98 см соответственно; $p=0,020$). Переносимость внутривенной формы И была хорошей, частота нежелательных явлений оказалась сопоставимой в обеих группах.

Таким образом, в настоящее время БФ — наиболее перспективные препараты для лечения постменопаузального ОП и, возможно, вторичного ОП. Внедрение лекарственных форм, назначаемых прерывистыми курсами со значительными интервалами, и альтернативных методов введения позволит повысить приверженность больных лечению и его эффективность.

*На момент написания статьи обе формы препарата Бонвива в Российской Федерации зарегистрированы только по одному показанию — «лечение постменопаузального остеопороза».

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компаний ГлаксоСмитКляйн и Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. Мнение автора может не совпадать с позицией компаний.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352–64.
- Reid I.R. Glucocorticoid osteoporosis — mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 209–17.
- Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586–92.
- Bauss F., Wagner M., Hothorn L.H. Total administered dose of ibandronate determines its effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats. *J Rheumatol* 2002; 29: 990–8.
- Monier-Faugere M.C. et al. Anewbisphosphonate, BM21.0955, prevents bone loss associated with cessation of ovarian function in experimental dogs. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1345–55.
- Smith S.Y. et al. Intermittent intravenous administration of the bisphosphonate ibandronate prevents bone loss and maintains bone strength and quality in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone* 2003; 32: 45–55.
- Muller R. et al. Intermittent ibandronate preserves bone quality and bone strength in the lumbar spine after 16 months of treatment in the ovariectomized cynomolgus monkey. *J Bone Miner* 2004; 19: 1787–96.
- Papapoulos S.E., Schimmer R.C. Changes in bone remodelling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: implications from clinical studies with ibandronate. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 853–8.
- Ravn P. et al. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996; 19: 527–33.
- Chesnut C.H. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–9.
- Chesnut C.H. et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 391–401.
- Emkey R., Koltun W., Beusterien K. et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1895–903.
- Miller P.D., McClung M., Macovei I. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315–22.
- Reginster J.-Y., Adami S., Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654–61.
- Thiebaud D. et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 298–307.

16. Recker R. et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are Associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004; 34: 890–9.

17. Adami S. et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous Injection once every 3 months. *Bone* 2004; 34: 881–9.

18. Dellmas P.D. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838–46.

19. Civittelli R. et al. Continued improvements in bone mineral density in Women with post-

menopausal osteoporosis following 1and 2years of intravenous Ibandronate therapy. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 14–5.

20. Harris S.T., Barr C.E., Miller P.D. Ibandronate reduces clinical and non-vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis (PMO): results of a pooled analysis of clinical trials. *National Osteoporosis Foundation* 2007; 7th International Symposium Osteoporosis.

21. Recker R., Stakkestad J.A., Chesnut C.H. et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004; 34: 890–9.

22. Adami S., Prince R., Halse J. et al. Two-year safety and tolerability profile of intravenous ibandronate injections: the DIVA study [abstract P258]. *Osteoporos Int* 2006; 17: 69.

23. Cranney A.G., Wells G.S., Adachi R. Non-vertebral fracture reduction with high- versus low-dose ibandronate: a meta-analysis of individual patient data. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 681.

24. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis *Rheumatology* 2003; 42: 743–9.

Фармакокинетика калиевой соли диклофенака после перорального приема саше и таблеток*

А. Марцо, Л.Д. Бо, Ф. Верга, Н.Ц. Монти, Г. Аббондати, Р.А. Теттаманти, Ф. Кривелли, М.Р. Ур, Ш. Исмаили

Институт фармакокинетических и аналитических исследований, Лигорнетто, Швейцария

Существует множество фармацевтических форм диклофенака, благодаря чему его можно применять перорально, ректально, внутримышечно или местно.

Цель исследования — сравнительный анализ фармакокинетических показателей и изменений во времени сывороточной концентрации калиевой соли диклофенака после перорального приема в дозе 50 мг в форме саше или таблеток, покрытых сахарной оболочкой.

Результаты исследования. Доказано, что и саше, и таблетки обследованные переносили одинаково хорошо, о чем свидетельствовали субъективные и объективные наблюдения. Выраженные побочные эффекты отсутствовали, а в лабораторных анализах и показателях жизненно важных функций не отмечалось существенных изменений. Калиевая соль диклофенака в форме таблеток с немедленным высвобождением (50 и 100 мг) оказывает очень хорошее обезболивающее действие при лечении мигрени, поскольку концентрация препарата в плазме крови достигала максимальной в среднем через 1 ч после приема (через 0,33–2 ч), а анальгезирующий эффект развивался через 60–90 мин.

Заключение. Сравнивая скорость всасывания, можно заключить, что диклофенак калия в форме саше будет давать гораздо более быстрый обезболивающий эффект. Таким образом, высокая растворимость калиевой соли диклофенака и очень хорошая всасываемость (особенно саше) делают препарат превосходным анальгетиком, оказывающим быстрое обезболивающее действие.

Pharmacokinetics of diclofenac potassium after oral administration of sachets and tablets

A. Marzo, L.D. Bo, F. Verga, H.Z. Monti, G. Abbondati, R.A. Tettamanti, F. Crivelli, M.R. Ur, Sh. Ismaili
Institute of Pharmacokinetic and Analytical Studies, Ligornetto, Switzerland

There is a host of pharmaceutical formulations of diclofenac, which ensures that it can be used orally, rectally, intrarectally, or topically.

Objective — to comparatively analyze the pharmacokinetic parameters and time course of changes in the serum concentration of diclofenac potassium after oral administration in a dose of 50 mg as sachets or sugar-coated tablets.

Results. There is evidence that patients tolerate both its sachets and tablets equally well, as confirmed by subjective and objective observations. There are neither marked side effects nor considerable changes in laboratory tests and in the values of vital functions. Diclofenac potassium as early-action tablets (50 and 100 mg) exerts a very good analgesic effect in treating migraine since the plasma concentration of the drug peaks on an average of an hour of administration (range 0,33–2 hours) and the analgesic effect developed following 60–90 min.

Conclusion. By comparing the rate of absorption, it may be concluded that diclofenac potassium as sachets will produce a much rapider analgesic effect. Thus, the high solubility of diclofenac potassium and its very good absorbability (as sachets in particular) make the drug a superior analgesic that has a rapid analgesic activity.

Диклофенак (2(2,6 дихлоро-анилино)фенилацетиловая кислота, CAS 15307–86–5) — нестероидный противовоспалительный препарат, используемый для купирования боли и лечения воспалительных процессов различной локализации (рис. 1) [1].

Существует множество фармацевтических форм диклофенака, благодаря чему его можно применять перорально, ректально, внутримышечно или местно. Препарат представлен в виде свободной кислоты, натриевой и калиевой соли,

причем калиевая соль диклофенака гораздо лучше растворяется в воде [1, 2].

Цель исследования — сравнительный анализ фармакокинетических показателей и изменений во времени сывороточной концентрации калиевой соли диклофенака, после перорального приема в дозе 50 мг в форме саше или таблеток, покрытых сахарной оболочкой. Дизайн исследования: две формы препарата, перекрестное исследование с двумя периодами при однократном введении препарата.

* Pharmacokinetics of Diclofenac after Oral Administration of its Potassium Salt in Sachet and Tablets Formulations. *Arzneim.—Forsch. Drug Res* 2000; 50(1); 1: 43–7.