

Бисфосфонаты – группа химических веществ, которые являются производными неорганического пирофосфата. Вследствие аффинности к основному неорганическому компоненту кости гидроксиапатиту, они инкорпорируются в местах активной, вызванной остеокластами, костной резорбции (на ее поверхности), накапливаясь в достаточно высокой концентрации в локальных участках, что позволяет бисфосфонатам влиять на активность остеокластов. Эти вещества не встраиваются в скелет и достаточно быстро выводятся из кровотока путем почечной экскреции. Бисфосфонаты гидрофильны и плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Кроме того, после всасывания степень накопления в скелете зависит от множества факторов (включая преобладающий тип костного обмена, определяющий доступность точек связывания, и почечную функцию, определяющую клиренс несвязанного бисфосфоната), а также потенциальной способности препарата взаимодействовать с костным матриксом [1].

Современное поколение бисфосфонатов отличается от своих предшественников наличием азотсодержащей боковой цепи, что приводит к увеличению потенциальной активности в 100-10 000 раз по сравнению с этидронатом. В настоящее время наиболее распространены именно азотсодержащие бисфосфонаты: памидронат, золедронат и ибандронат. Ибандронат снижает опосредованную остеокластами костную резорбцию путем ингибирования синтеза фарнезилпирофосфата в мевалонатном пути биосинтеза холестерина [2, 3], что приводит к нарушению структуры цитоскелета остеокластов, изменению проницаемости их мембран и снижению жизнеспособности, вызывая в конечном счете их апоптоз [2, 4].

Таблетированный ибандронат быстро всасывается из ЖКТ, среднее время достижения пика плазменной концентрации около 1 ч, но общая биодоступность составляет около 0,6% [5]. Концентрация в крови снижается также быстро и достигает 10% от C_{max} через 3 ч после внутривенного введения и через 8 ч после приема внутрь. Пик концентрации в плазме (C_{max}) и средняя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) растут линейно при увеличении как пероральной, так и внутривенной дозы до 50 и 6 мг соответственно. Связывание с белками плазмы – около 90%. После попадания в системный кровоток 40-50% ибандроновой кислоты быстро проникает в костную ткань и накапливается в ней, оставшиеся 50-60% выводятся с мочой в неизменном виде, скорость выведения линейно коррелирует с клиренсом креатинина.

Ибандронат подавляет остеолитическое костное метастазирование, снижает выраженность болевого синдрома. Исследователи преклинических экспериментов in vitro и in vivo предполагают, что ибандронат обладает прямой антиопухолевой активностью в отношении метастатического поражения костей. Применение ибандроната предотвращает деструкцию скелета, что напрямую коррелирует с данными гистоморфометрии и уровнем маркеров костного обмена. Эффективность комбинации ибандроната с противоопухолевой терапией на данном этапе изучается. Доклинические исследования также продемонстрировали относительную безопасность ибандроната, включая состояние почечной функции [6].

По мнению McCormack и Plosker, ибандроновая кислота является удачным пополнением группы бисфосфонатов для лечения метастатического поражения костей, учитывая ее высокую эффективность в сочетании с удобством перорального приема и отсутствием признаков нефротоксичности [7].

Одним из преимуществ ибандроната, единственного из азотсодержащих бисфосфонатов, является наличие формы для перорального приема. В более ранних исследованиях, посвященных предпочтениям пациентов при проведении паллиативной терапии, показано, что 89% всех пациентов предпочитают пероральное лечение внутривенному, что обусловлено удобством приема (57%), отсутствием проблем, связанных с венозным доступом и необходимостью катетеризации (55%), а также более комфортным проведением химиотерапии (33%). В то же время результаты исследования продемонстрировали, что больные не готовы пожертвовать эффективностью лечения ради удобства его осуществления: 70% пациентов не были готовы принять более низкую частоту ответа на терапию и 74% не готовы принять более короткую продолжительность ответа [8]. В рандомизированном перекрестном исследовании (цикл внутривенной химиотерапии чередовался с циклом пероральной) 84% больных отдавали предпочтение продолжению лечения с использованием пероральной терапии. По мнению пациентов, к наиболее важным преимуществам перорального

О.С. Бондарук, к.м.н., Клиническая больница «Феофания», Всеукраинский центр радиохирургии, Киевская городская онкологическая больница

Роль перорального и внутривенного ибандроната в лечении метастатического поражения костей

приема относятся следующие: отсутствие необходимости визита в клинику для проведения внутривенной инфузии, отсутствие необходимости венопункции или венесекции, а также возможность приема препарата в домашних условиях [9].

В настоящее время проведены три рандомизированных исследования, в которых сравнивалась эффективность пероральной и инфузионной форм ибандроната [10]. Проведение многомерного регрессионного анализа показало, что внутривенное применение ибандроната в дозе 6 мг каждые 3-4 нед снижает риск возникновения костных осложнений/событий на 40%, пероральный прием в дозе 50 мг ежедневно в течение до 96 нед – на 38% по сравнению с таковыми показателями при приеме плацебо (p<0,003). Кроме того, при использовании любой из форм выпуска ибандроната отмечается снижение уровня боли по сравнению с исходным в течение 2 лет по сравнению с таковым при приеме плацебо (p<0,001). Также в исследованиях отмечаются хорошая переносимость как внутривенной, так и таблетированной формы, и отсутствие значимой нефротоксичности ибандроната.

При ретроспективном сравнении нефротоксичности ибандроната и золедроната показано, что, несмотря на исходно лучший уровень почечной функции у пациентов, получавших золедронат, его применение повышает относительный риск и частоту развития почечной недостаточности в 1,5 раза при любых видах опухолей по сравнению с ибандронатом [11]. В то же время в небольшом исследовании турецких специалистов не наблюдалось существенных изменений уровня сывороточного креатинина в процессе лечения и уровня клубочковой фильтрации после окончания терапии [12].

Наиболее частые побочные эффекты бисфосфонатов представлены в обзоре Diel и соавт. [13].

Таблица. Наиболее частые побочные эффекты бисфосфонатов

Препарат	Путь введения	Нефротоксичность	Острые реакции	Эзофагит, гастриты	Диарея	Остеонекроз верхней челюсти
Клодронат 1500 мг	в/в*	+	0	0	0	0
Клодронат 800 мг x2 per os	0	0	+	++	0	
Ибандронат 6 мг	в/в	0	+	0	0	+
Ибандронат 50 мг	per os	0	0	+	0	0
Золедроновая кислота 4 мг	в/в	++	++	0	0	++
Памидронат 90 мг	в/в	++	++	0	0	++
* в/в – внутривенно. По данным Diel и соавт., 2007						

Еще одним серьезным и значительно ухудшающим качество жизни осложнением аминобисфосфонатов является остеонекроз нижней челюсти (ОНЧ), впервые описанный в 2003 г. По данным различных авторов, частота данного осложнения колеблется от 1 до 10% [14-17]. Durie и соавт. сообщают о развитии ОНЧ у 10% больных множественной миеломой, которые получали золедроновую кислоту, и у 4% – которые получали памидронат [17]. Другие исследования этих двух бисфосфонатов демонстрируют частоту ОНЧ примерно 3-8% [18-20], однако истинный уровень данного осложнения остается неизвестным. Не описано случаев ОНЧ при применении клодроната, при использовании ибандроната описаны лишь единичные случаи. В исследованиях Dunstan и соавт., а также Felsenberg описаны случаи ОНЧ при применении внутривенного ибандроната, однако следует отметить, что большинство пациентов получали раннее лечение другими бисфосфонатами [14, 15]. Плохая гигиена ротовой полости, инвазивные стоматологические процедуры, длительный прием бисфосфонатов повышают риск развития ОНЧ [21], поэтому особое значение приобретают санация ротовой полости до начала терапии бисфосфонатами и антибактериальная терапия при необходимости вмешательства [22].

Начиная с 90-х годов прошлого века бисфосфонаты все шире включали в схемы лечения метастатического поражения костей у больных раком грудной железы (РГЖ) и раком предстательной железы (РПЖ), а также в базовые схемы терапии пациентов с множественной миеломой. Роль

бисфосфонатов в лечении костных метастазов опухолей других локализаций в настоящее время продолжает изучаться.

Применение бисфосфонатов при терапии больных РГЖ с метастатическим поражением костей является на данный момент стандартной терапевтической опцией [23]. Проведено несколько рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы, в которых доказана эффективность стандартных режимов дозирования – 6 мг внутривенно 1 раз в 3-4 нед или 50 мг внутрь ежедневно [24-27]. Первичной конечной точкой была скорость возникновения костной заболеваемости (SMPR – skeletal morbidity period gate), при которой измеряется количество 12-недельных периодов, в которые у каждого пациента происходит скелетное событие (skeletal-related events – SRE). Подобная конечная точка позволяет избежать множественных SRE, происходящих в очень короткий временной промежуток и, скорее всего, являющихся одним событием, например, патологический перелом, приводящий к хирургическому вмешательству и лучевой терапии. В этих исследованиях SRE определялось как патологические переломы и лучевая терапия или хирургия для лечения костных осложнений. Другие конечные точки включали выраженность болевого синдрома, использование анальгетиков и качество жизни, а также уровень маркеров костной резорбции. Результаты исследований Body и соавт. показали, что при использовании любой формы ибандроната наблюдается достоверно более низкий риск SMPR по сравнению с плацебо [24-26]. Проведенный многомерный регрессионный анализ Пуассона показал, что внутривенный и пероральный ибандронат снижают риск SRE на 40 и 38% соответственно [27]. Применение обеих форм препарата также ассоциировалось с достоверным снижением болевого синдрома (по соответствующей шкале) по сравнению с исходным уровнем, это снижение сохранялось в течение 2 лет терапии, в то время как в группе плацебо отмечалось постепенное увеличение выраженности костной боли (p<0,001) [24-26]. Кроме того, ибандронат приводил к достоверному сохранению качества жизни пациентов (p<0,05) [26, 28].

Эффективность внутривенной формы ибандроната при метастатическом РГЖ и колоректальном раке изучали в небольшом исследовании (102 пациента, получавших ибандронат внутривенно каждые 4 нед в течение 24 мес). Применение ибандроната в 1,5 раза увеличивало время до возникновения первого SRE и существенно снижало частоту событий (36 и 48%) [29]. Кроме того, в этом исследовании получен сигнал о возможной эффективности ибандроната у пациентов с колоректальным раком (n=15), у которых лечение в течение 9 мес почти вдвое снижало частоту SRE (39 и 78%) и увеличивало время до первого события на 6 мес (в среднем 279 и 93 дня).

Опубликованные в этом году результаты рандомизированного исследования ZICE – прямого сравнения эффективности внутривенного введения золедроновой кислоты и перорального приема ибандроната при лечении больных РГЖ с метастазами в кости – по мнению авторов исследования, не позволили опровергнуть так называемую нулевую гипотезу, что ибандронат менее эффективен, чем золедроновая кислота. Частота случаев нефротоксичности была достоверно выше в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту – 32% по сравнению с 24% при применении ибандроната. Низкая частота остеонекрозов челюсти в обеих группах вероятно связана с более комплексным подходом к профилактике данного осложнения, сформировавшимся в последние годы. Частота других побочных эффектов 3-4-й степени тяжести (повышенная утомляемость, временное усиление боли, артралгии) была одинаковой в обеих группах. В исследование включались все SRE, произошедшие в течение 99 нед от момента рандомизации. Отмечалось снижение выраженности болевого синдрома по сравнению с исходным в течение 12 нед от начала лечения и поддерживалось в течение 96 нед без различий в степени обезболивания между группами. Отмечалось также уменьшение использования пациентами нестероидных противовоспалительных препаратов, в то же время не менялось потребление опиатов. При первичном анализе зарегистрировано 41% SRE (любого типа) в группе, получавшей золедроновую кислоту, и 42% – в группе, получавшей ибандронат. При ITT-анализе частота SRE составила 39 и 40% соответственно. Различия в уровнях 2-летней общей выживаемости статистически недостоверны: 53% при использовании золедроновой кислоты и 54% при применении

ибандроната. В то же время интервал до возникновения первого SRE был сопоставим в обеих группах. Следует отметить, что соблюдение режима приема ибандроната было несколько ниже (83%), чем золедроната (86%), что, возможно, было одной из причин более низкой общей эффективности. По мнению авторов исследования, в целом, пероральный ибандронат не уступает по эффективности внутривенному золедронату [30].

Преимуществом ибандроната у больных РПЖ в первую очередь является значительно более низкая нефротоксичность, поскольку в большинстве случаев это пациенты в возрасте старше 65 лет, у многих из которых уже имеет место почечная недостаточность. Проведено два открытых нерандомизированных исследования эффективности ибандроната в лечении симптомных костных метастазов при РПЖ и других урологических опухолях. В первом исследовании 25 пациентов с гормонрефрактерным РПЖ с метастатическим поражением костей и выраженным болевым синдромом получали 6 мг ибандроната каждые 4 нед. Первичной конечной точкой было снижение боли, оцениваемое по 10-балльной визуальной аналоговой шкале. У 23 (92%) пациентов было достигнуто значительное уменьшение боли, а у 9 (39%) – болевого синдрома был полностью купирован [31]. Во втором исследовании изучали толерантность к высоким дозам ибандроната при метастатических урологических злокачественных новообразованиях. 53 пациента с метастатическим РПЖ, почечно-клеточным раком и раком мочевого пузыря получали в течение трех дней подряд 6 мг ибандроната в виде 60-минутной инфузии, лечение повторяли каждые 4 нед. 44 пациента (83%) сообщили о значительном уменьшении боли, уже со второго дня лечения. Средний уровень боли по визуальной аналоговой шкале до начала лечения составлял 6,8, на третий день снижались до 2,5 ($p < 0,001$) [32] и держался ниже исходного уровня в течение 20 нед исследования.

В двойном слепом рандомизированном исследовании, в которое наряду с больными РПЖ и множественной миеломой были включены и 16 больных РПЖ [33], изучали влияние различных доз таблетированного ибандроната (5, 10, 20 и 50 мг или плацебо). Первичной конечной точкой была экскреция кальция и уровень костной резорбции, определяемый по продуктам деградации коллагена (пиридинолин, деоксипиридинолин, N- и C-терминальные пептиды). Несмотря на небольшое количество пациентов, при всех типах опухолей получены сходные результаты: статистически достоверное дозозависимое снижение экскреции кальция и биохимических маркеров костного обмена ($p < 0,001$ и $p < 0,0001$ соответственно).

В другом исследовании, посвященном сравнению эффективности пероральной и внутривенной форм ибандроната, среди пациентов с различными типами опухолей были также больные РПЖ [34]. После 6 мес стандартного приема ибандроната (50 мг внутрь или 6 мг внутривенно) проводили рентгенографию и остеосцинтиграфию, оценивая количество и размеры костных очагов. При использовании как внутривенной формы, так и пероральной эффект среди разных типов опухолей был достигнут в 84,6 и 88,5% случаев соответственно (полная регрессия или частичная).

Потенциальная нефротоксичность золедроновой кислоты при дозах выше 4 мг не позволяет применять этот препарат чаще, чем раз в 3-4 нед. В то же время использование более высоких доз ибандроната не приводило к нарушениям почечной функции, отличающимся от таковой в группе плацебо. В частности, проведено несколько открытых исследований, продемонстрировавших, что внутривенное введение ибандроната в течение нескольких дней подряд эффективно у пациентов с очень выраженным болевым синдромом или болевым синдромом, резистентным к наркотическим анагетикам. В исследовании у 18 пациентов с опиоидрезистентным болевым синдромом (костные метастазы различных солидных опухолей, при которых доза наркотических анагетиков достигала 400 мг по морфину) прием ибандроната в дозе 4 мг внутривенно в течение 4 дней (суммарно 16 мг) приводил к достоверному снижению выраженности боли в течение 1 нед ($p < 0,001$), это состояние сохранялось в течение 6-недельного периода исследования. Ибандронат также существенно улучшал качество жизни пациентов, их способность к самообслуживанию и общее состояние [35].

В двух исследованиях изучали эффективность применения ибандроната в дозе 6 мг в течение трех последовательных дней (суммарная доза 18 мг) с последующим переходом на стандартный режим дозирования – 6 мг каждые 4 нед. В исследовании, в которое вошли 53 пациента с урологическими злокачественными новообразованиями, показано достоверное значительное уменьшение выраженности болевого синдрома на третий день лечения у 83% пациентов ($p < 0,001$), из них у 25% больных болевой синдром был полностью купирован. Средний уровень боли сохранялся ниже исходного в течение 20 нед исследования и сопровождался значительным повышением качества жизни и улучшением двигательной функции [32]. В другом исследовании у 45 пациентов с гормонрефрактерным РПЖ применение ибандроната не только достоверно снижало болевой синдром у 89% из них на третий день терапии ($p < 0,001$), но также приводило к 50% уменьшению потребления анагетиков почти у половины пациентов и к достоверному улучшению общего состояния [36, 37].

В настоящее время проводятся два исследования III фазы (двойных слепых рандомизированных исследования с двойным плацебо-контролем), в которых сравнивается интенсивное применение ибандроната в дозе 6 мг в 1-й, 2-й и 3-й дни внутривенно, далее каждые 28 дней в течение 24 нед с приемом золедроновой кислоты в стандартном режиме (исследование Bop-I-Pain) и интенсивным применением ибандроната в дозе 6 мг в 1-й, 2-й, 3-й дни внутривенно с последующим переходом на ибандронат 50 мг внутрь ежедневно в течение 24 нед; также по сравнению с золедроновой кислотой в стандартном режиме (исследование Bop-O-Pain). Пациентам, получавшим золедроновую кислоту, в два последующих дня проводили инфузии плацебо с последующим переходом на таблетки плацебо; пациентам, получавшим ибандронат, проводили инфузии плацебо каждые 3-4 нед. Следует отметить, что в эти исследования также вошли пациенты с выраженным болевым синдромом (более 5 баллов по визуальной аналоговой шкале).

Объединенный анализ более 3 тыс. пациентов в 17 рандомизированных исследованиях продемонстрировал, что применение бисфосфонатов способствует предотвращению патологических переломов позвонков, снижению общего количества SRE и значительному уменьшению болевого синдрома у больных множественной миеломой. Не найдено статистически достоверных различий в общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и частоте развития гиперкальциемии. При проведении непрямого метаанализа не обнаружено преимуществ одного бисфосфоната над другим [38]. Аналогичные данные приводятся и в обновленном Кокрановском обзоре, в который вошли еще два исследования ($n = 2464$), данные по частоте ОНЧ остаются разнородными (от 1 до 51%) [39].

В то же время, учитывая патофизиологические механизмы развития множественной миеломы, возникновения почечной недостаточности из-за блокирования канальцев парапротеинами, менее нефротоксичный ибандронат является препаратом выбора среди аминобисфосфонатов. Кроме того, показано, что ибандронат может применяться у больных множественной миеломой с терминальными стадиями почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе [40].

Метаанализ результатов исследований применения бисфосфонатов при мелкоклеточном раке легкого продемонстрировал эффективность этой группы препаратов для снижения болевого синдрома и частоты развития SRE [41]. Всего несколько исследований посвящено применению ибандроната у пациентов с мелкоклеточным раком легкого, но в них продемонстрирована регрессия болевого синдрома, составляющая не менее двух пунктов по визуальной аналоговой шкале [42, 43]. Изучение маркеров костного обмена показало, что золедронат и ибандронат со сравнимой эффективностью снижают уровень маркеров костного метаболизма, таких как конечной C-телопептид и костная слелочная фосфатаза, через месяц после начала лечения [44].

Предварительные результаты небольшого плацебо-контролируемого исследования показали, что ибандронат также может быть эффективен у пациентов с метастатическим колоректальным раком [29].

Повышение эффективности лечения пациентов с костными метастазами путем комбинации лечения бисфосфонатами и системной химио- или гормональной терапии, дополняемой лучевой терапией, на данный момент не имеет достаточной доказательной базы [45]. Однако полученные данные, что одновременно длительное применение памидроната в сочетании с локальной лучевой терапией значительно ускоряет репаративные процессы у больных РПЖ [46]. Также обнадеживающие результаты представлены в исследовании Vassiliou и соавт., продемонстрировавшем эффективность комбинации лечения ибандронатом с лучевой терапией в дозе 30-40 Гр при разовой очаговой дозе 1,8-2,0 Гр; первая инфузия ибандроната (6 мг) проводилась в первый день лучевой терапии, а затем повторялась ежемесячно в течение 10 мес. Наиболее выраженный болевой синдром был в группе пациентов с литическими метастазами – 8,1, наименее выраженный 4,4 – в группе со склеротическими метастазами; в группе со смешанными метастазами – 6,2. Уменьшение болевого синдрома было наиболее выраженным в группе пациентов со склеротическими очагами, уже через 3 мес отмечалась полная регрессия боли у 78,5% пациентов, через 10 мес – у 90%; в группах с литическими и смешанными очагами частота полной регрессии составила 40,9 и 75% через 3 мес, 64,3 и 83,3% – через 10 мес. Также отмечалось достоверное улучшение общего состояния, снижение употребления опиатов. По данным компьютерной томографии, во всех группах отмечалось увеличение костной плотности, хотя степень рекальцификации после лучевой терапии отличалась в различных анатомических зонах [47].

Бисфосфонаты, такие как ибандронат, являются основой терапии метастатического поражения костей у онкологических пациентов. Значительное количество клинических исследований показало существенное уменьшение болевого синдрома и снижение риска развития костных осложнений при терапии ибандронатом. Продемонстрировано влияние ибандроната на костный обмен, подтвержденное рядом биохимических маркеров. Также несколько рандомизированных исследований показали почти одинаковую эффективность

применения пероральной и внутривенной форм препарата. Исследована безопасность ибандроната, в частности, отсутствие нарушения функции почек в течение 4 лет терапии [6]. Возможности комбинации бисфосфонатов с другими методами локальной и системной терапии требуют дальнейшего изучения.

Литература

- Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165-176.
- Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643-58.
- Muhlbaier R.C., Bauss F., Schenk R. et al. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1003-11.
- Rogers M.J., Gordon S., Benford H.L. et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88: 2961-78.
- Barrett J., Worth E., Bauss F., Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 951-65.
- Bauss F., Bergstrom B., Preclinical and Clinical Efficacy of the Bisphosphonate Ibandronate in Cancer Treatment. *Current Clinical Pharmacology*, 2008, 3, 1-10.
- McCormack P.L., Plosker G.L. Ibandronic acid: a review of its use in the treatment of bone metastases of breast cancer. *Drugs*. 2006; 66 (5): 711-28.
- Liu G., Franssen E., Fitch M.J. et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-115.
- Borner M., Schifski P., de Wit R. et al. A randomized crossover trial comparing oral UFT (uracil/tegafur) + leucovorin (LV) and intravenous fluorouracil (FU) + LV for patient preference and pharmacokinetics in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 191a.
- Tripathy D., Body J.J., Bergström B. Review of ibandronate in the treatment of metastatic bone disease: experience from phase III trials. *Clin Ther.* 2004 Dec; 26 (12): 1947-59.
- Diel I.J., Weide R., Köppler H. et al. Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review. *Support Care Cancer*. 2009 Jun; 17 (6): 719-25.
- Evren Fidan, Bulent Yildiz, Halil Kaygaci et al. Effects of zoledronic acid and ibandronic acid on renal functions and calcium, phosphorus and alkaline phosphatase levels in breast cancer patients with bone metastases: a retrospective analysis. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012; 16 (2): 176-178.
- Diel I.J., Bergner R., Grtztz K.A. Adverse Effects of Bisphosphonates: Current Issues. *J Support Oncol* 2007; 5: 475-482.
- Dunstan C.R., Felsenberg D., Seibel M.J. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 42-55.
- Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw-a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 662-663.
- Bamias A., Kastritis E., Bamia C. et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-8587.
- Durie B.G.M., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
- Zervas K., Verrou E., Teledioudis Z. et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134: 620-623.
- Badros A., Weikel D., Salama A. et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 945-952.
- Ruggiero S.L., Mehrotra B., Rosenberg T.J., Engloff S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-534.
- Woo S.B., Hellstein J.W., Kalmar J.R. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws *Ann Intern Med.* 2006; 144 (10): 753-761.
- Marx R.E., Cillo J.E.Jr., Ulloa J.J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65 (12): 2397-2410.
- Wong M.H., Stockler M.R., Pavlakis N. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2: Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer.
- Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M.R. et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases (corrigendum published in *Ann Oncol* 2004; 15: 180). *Ann Oncol* 2003; 14: 1399-1405.
- Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90: 1133-1137.
- Body J.J., Diel I.J., Bell R. et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004; 111: 306-312.
- Body J.J., Kanis J., Diel I.J. Risk reductions in metastatic breast cancer: multivariate Poisson regression analyses of oral and i.v. ibandronate. *J Clin Oncol* 2003; 22: 46.
- Body J.J. Reducing skeletal complications and bone pain with intravenous ibandronate for metastatic bone disease. *Eur J Cancer* 2004; (suppl 2): 5-8.
- Heras P., Karagiannis S., Kritikos K. et al. Ibandronate is effective in preventing skeletal events in patients with bone metastases secondary to breast and colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (suppl 3): iii225.
- Barrett-Lee P., Casbard A., Abraham J. et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 114-22.
- Heidenreich A., Elerat A., Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 231-235.
- Heidenreich A., Ohlmann C., Olbert P., Hegele A. High dose ibandronate is effective and well tolerated in the treatment of pain and hypercalcaemia due to metastatic urological cancer. *Eur J Cancer* 2003; 1 (Suppl 5): S270.
- Coleman R.E., Purohit O.P., Black C., Vinholes et al. Double-blind, randomised, placebocontrolled, dose-finding study of oral ibandronate in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 1999; 10: 311-6.
- Leyland-Jones B. Pharmacokinetic and clinical equivalence of oral and intravenous ibandronate for metastatic bone disease. *Eur J Cancer Suppl* 2004; 2: 9-12.
- Mancini I., Dumon J.C., Body J.J. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3587-3592.
- Heidenreich A., Elerat A., Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 231-235.
- Ohlmann C., Heidenreich A. Efficacy of ibandronate in the management of painful osseous metastases due to hormone refractory prostate cancer. *Support Care Cancer* 2003; 11: 396.
- Mhaskar R.L., Redzepovic J., Wheatley K. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17; (3): CD003188. Bisphosphonates in multiple myeloma.
- Mhaskar R., Redzepovic J., Wheatley K. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16; 5: CD003188. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis.
- Dirk M., Hoffmann H.M., Uppenkamp M., Bergner B. Tolerability of Dose Escalation of Ibandronate in Patients with Multiple Myeloma and End-Stage Renal Disease: A Case Series. *Onkologie* 2009; 32: 482-486.
- Lopez-Olivo M.A., Shah N., Pratt G. et al. Bisphosphonates in the Treatment of Patients with Lung Cancer and Metastatic Bone Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Support Care Cancer.* Nov 2012; 20 (11): 2985-2998.
- Guo C., Guo Q., Qi J., Liu Q., Wu N. Comparison of the effects of Ibandronate and Bonfex on non-small cell lung cancer with bone metastases. *Chinese Journal of Clinical Oncology.* 2008; 35: 310-31.
- Wang J., Cai Y. Loading-dose ibandronate in the management of symptomatic skeletal metastases due to lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2008 Apr 20; 11 (2): 290-1.
- Francini F., Pascucci A., Bargagli G. et al. Effects of intravenous zoledronic acid and oral ibandronate on early changes in markers of bone turnover in patients with bone metastases from non-small cell lung cancer. *International Journal of Clinical Oncology.* 2011; 16: 264-269.
- Hillner B.E. et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (21): 4042-57.
- Kouloulas V. et al. Radiotherapy in conjunction with intravenous infusion of 180 mg of disodium pamidronate in management of osteolytic metastases from breast cancer: clinical evaluation, biochemical markers, quality of life, and monitoring of recalcification using assessments of gray-level histogram in plain radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57 (1): 143-57.
- Vassiliou V., Kalogeropoulou C., Giannopoulou E. et al. A novel study investigating the therapeutic outcome of patients with lytic, mixed and sclerotic bone metastases treated with combined radiotherapy and ibandronate. *Clin Exp Metastasis.* 2007; 24: 169-178.