АНАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА.
ТЕРИПАПАРАТИД: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Ж.Е. БЕЛАЯ*, Л.Я. РОЖИНСКАЯ
ФГБУ Эндокринологический научный центр, МЗ РФ

Обзор литературы посвящен анализу экспериментальных и клинических исследований эффективности 1—34 фрагмента молекулы паратгормона — терипаратида, а также опыта его применения в других странах.

Терипаратид является анаболическим препаратом, стимулирует костеобразование, запуская моделирование и ускоряя ремоделирование костной ткани. Таким образом, терипаратид по механизму действия принципиально отличается от других препаратов для лечения остеопороза. Ежедневные подкожные инъекции терипаратида доказали высокую эффективность для предупреждения низкотравматичных переломов позвонков и внепозвоночных переломов у женщин в постменопаузе с переломами позвонков в анамнезе. Препарат также эффективен для лечения остеопороза у мужчин и более эффективен, чем алендронат для лечения глюкокортикоидного остеопороза.

Ввиду высокой стоимости терапии и ограниченного времени использования (до 18 месяцев в России и до 24 месяцев в других странах) препарат рекомендуется для лечения тяжелого остеопороза при наличии ≥1 клинически значимого перелома позвонков средней тяжести или двух и более низкотравматичных переломов позвонков в анамнезе, а также при неэффективности предшествующей терапии остеопороза. Оправдано назначение терипаратида после применения бисфосфонатов или других препаратов для лечения остеопороза. Бисфосфонаты рекомендуется назначать после лечения терипаратидом, но не в комбинации с ним.

Терипаратид — анаболический высокоэффективный препарат для лечения тяжелого остеопороза, а также остеопороза, резистентного к другой терапии.

Ключевые слова: ***Терипаратид, тяжелый остеопороз, неэффективность терапии остеопороза, паратгормон, Форстео.***

В 1891 году немецкий патологоанатом Frederic von Reklinghausen описал тяжелые поражения скелета (фиброзный остеит) с множественными переломами у пациента с первичным гиперпаратиреозом [1] — заболевание, которое по-прежнему иллюстрирует негативное влияние постоянно повышенного уровня паратгормона (ПТГ) на костную ткань. Однако уже в 1929 году впервые было показано, что ПТГ стимулирует костеобразование [2], и позже другие исследователи подтвердили эти результаты [3].

Исследования по применению ПТГ для лечения остеопороза (ОП) ведутся с 80-х годов 20-го века. В настоящее время получены данные о положительном влиянии на кость как собственно ПТГ (с 1 по 84 аминокислотные последовательности), так и фрагмента молекулы ПТГ 1-34 (Терипаратид) [4]. Американское Агенство по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) разрешило клиническое применение терипаратида для лечения ОП в США с 2002 года; в Европе препарат разрешен для лечения ОП с 2003 г, а с 2004 года терипаратид зарегистрирован для лечения ОП в России (коммерческое название препарата Форстео, компания производитель Eli Lilly) [4]. Вместе с тем, препарат долго не ввозился в нашу страну, и соответственно, врачи не имели возможности получить практический опыт его применения.

Целью настоящего обзора стал анализ доступной информации по механизму действия, эффективности, переносимости и безопасности терипаратида, его отличиям от других препаратов для лечения ОП, а также выбору когорты пациентов, которые получат максимальную пользу от назначения именно этого препарата для лечения ОП.

Физиология и механизм действия ПТГ на кость.

В околощитовидных железах человека исходно синтезируется препропаратиреоидный гормон, состоящий из 115 аминокислот, из которого в течение 1 минуты образуется пропаратиреоидный гормон, состоящий из 90 аминокислот. Из пропаратиреоидного гормона, в свою очередь, образуется паратиреоидный гормон, содержащий 84 аминокислоты (ПТГ 1-84), именно этот гормон циркулирует в тканях [5, 6]. В печени, почках, костях и околощитовидных железах биологически активный ПТГ распадается на С-концевой (карбокситерминальный), срединный и N-концевой (аминотерминальный) фрагменты. Биологической активностью обладает N-концевой фрагмент молекулы [7, 8]. Экспериментальный синтез большого количества фрагментов ПТГ показал, что N-концевая часть ПТГ, содержащая первые 34 аминокислоты, [ПТГ (1-34)] (рис. 1) имеет такой же биологический эффект, как и ПТГ 1-84 [9, 10].

Механизмы повышения костеобразования в ответ на введение интермитирующих доз паратгормона являются предметом пристального изучения. Наиболее очевидным кажется взаимодействие ПТГ/ПТГ-связанный пептид. Через рецептор к ПТГ увеличивается экспрессия Runx2, повышается экспрессия других генов, способствующих дифференцировке остеобластов, в результате чего повышается остеобластогенез и выживаемость остеобластов [11]. Однако по мере накопления знаний становится очевидной вовлеченность нескольких сигнальных путей. Есть доказательства того, что анаболическое действие ПТГ реализуется через активацию канонического Wnt-сигнала. ПТГ ингибирует экспрессию склеростина [12, 13] и диккопфа 1 (Dkk1) [14] — основных ингибиторов Wnt-сигнала. Активация Wnt сигнального пути привносит свой вклад в анаболический эффект терипаратида в трабекулярной костной ткани [15] и влияет на повышение периостального костеобразования [16].

Кроме того, активация рецептора к ПТГ на Т-лимфоцитах способствует повышению экспрессии Wnt10b [17]. ПТГ влияет на фосфорилирование Wnt-коррецептора: протеина, связанного с липопротеином низкой плотности-6 (LRP6) [18] и собственно β-катенина [19]. Таким образом, именно через Wnt-сигнал ПТГ может способствовать дифференцировке мезенхимальной стволовой клетки в остеобласт. Было показано, что уменьшение активации Wnt-сигнального пути с возрастом у грызунов, восстанавливается под влиянием ПТГ [20].

Другой известный механизм влияния ПТГ – это увеличение продукции фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) остеобластами, что важно для реализации анаболического эффекта ПТГ [21].

В целом, анаболический эффект ПТГ реализуется через увеличение дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту (через Wnt сигнал), повышение продолжительности жизни остеобластов, уменьшением частоты их апоптоза [22].

Основные различия в механизме действия терипаратида и других препаратов для лечения остеопороза

С клинической точки зрения, терапевтические возможности терипаратида принципиально отличаются по воздействию на костный обмен от других препаратов для лечения ОП. Основной точкой приложения для реализации эффекта терипаратида является остеобласт. На фоне лечения терипаратидом костный обмен в целом повышается с преоблада-

* e-mail: jannabelaya@gmail.com

нием костеобразования, т.е. сначала повышаются маркеры костеобразования (на 150-200% N-концевой пропептид коллагена первого типа (P1NP), и только потом (с формированием терапевтического окна для анаболического эффекта) маркеры костного разрушения (на 58% для N-телопептида в моче) [23]. Более того, исследования биопсий костной ткани человека позволили продемонстрировать, что наряду с общим повышением костного обмена (ремоделирования) наблюдаются процессы костеобразования, соответствующие моделированию, т.е. формированию новой молодой костной ткани, как это происходит у ребенка и подростка во время набора пика костной массы [24].

Существующая антирезорбтивная терапия ОП (бисфосфонаты, деносумаб) реализуется через подавление активности остеокластов, что вызывает снижение костного метаболизма и уменьшает глубину резорбтивных полостей [25—27]. Это способствует улучшению механической прочности и увеличивает минерализацию кости. Однако костное ремоделирование является двусторонним процессом, т.е. уменьшение активности остеокластов из-за антирезорбтивного лечения сочетается с опосредованным уменьшением активности остеобластов [28, 29]. Не вызывает сомнений, что антирезорбтивная терапия останавливает прогрессирование ОП и снижает риск переломов [30—32]. Это реализуется через увеличение минеральной плотности путём заполнения ремоделирующих пространств и увеличения минерализации матрикса. Под воздействием антирезорбтивной терапии сохраняется собственное костеобразование, хотя и сниженное в ответ на снижение костного разрушения. Антирезорбтивная терапия не имеет точки приложения на остеобласте и не способна стимулировать его активность, т.е. не стимулирует образование новой кости.

Различные механизмы действия были подтверждены в нескольких исследованиях, сравнивающих костные биопсии пациентов, получавших алендронат и терипаратид [33, 34], а также при сравнении биопсий пациентов, получавших золедронат и терипаратид [35].

Первые экспериментальные исследования механизма действия стронция ранелата (Бивалос) позволили предположить, что стронций обладает некоторым анаболическим в сочетании со слабым антирезорбтивным эффектами [36, 37]. Справедливо было бы сказать, что первые исследования, посвященные механизму действия бисфосфонатов, также демонстрировали повышение костеобразования in vitro [38], что в дальнейшем не подтвердилось у человека. В первом исследовании стронция ранелата у человека (II фаза) не было выявлено различий в уровне остеокальцина или пропептида коллагена первого типа (P1NP) в обеих дозировках препарата (1 и 2 грамма стронция ранелата ежедневно). Однако наблюдалось снижение маркера костного разрушения (С-концевого телопептида коллагена 1 типа (CTx) на 20,2% по сравнению с контролем [39]. В исследовании III фазы противопереломной эффективности стронция ранелата было обнаружено повышение костноспецифической щелочной фосфатазы на 8,1% и снижение CTx на 12,2% [40]. Несмотря на достаточно небольшие колебания маркеров костного обмена, исследователи предположили двойной механизм действия препарата. Однако при прямом сравнении маркеров костного обмена и костных биопсий пациентов, получавших лечение терипаратидом и стронцием ранелатом в рамках рандомизированного исследования, стронций ранелат продемонстрировал только слабый антирезорбтивный эффект, тогда как терипаратид повышал маркеры костного обмена на 11—131% [41]. Механизм действия стронция продолжает изучаться [42]. Прямая линейная зависимость r2>0.99 была найдена между содержанием стронция в кости и прибавкой МПК и содержанием минерала кости [43—45]. Уплотнение и утяжеление кости за счет содержания стронция было предложено в качестве одного из объяснений механизма действия препарата [46—47]. По аналогии с кальцием стронций, вероятно, оказывает влияние на кальций-чувствительные рецепторы [47—49].

Кто должен получать лечение терипаратидом?

Несмотря на длительный период применения терипаратида в мире, в Российской Федерации препарат, до настоящего времени не был доступен. Ввиду высокой стоимости инъекций в подавляющем большинстве стран лечение терипаратидом рекомендуется пациентам с тяжелым остеопорозом или тем пациентам, которым лечение антирезорбтивными препаратами не было эффективно. Стоимость лечения терипаратидом, как правило, возмещается государством [40, 53—55].

Однако сама концепция тяжелого остеопороза и неэффективности терапии остается предметом обсуждения и может отличаться в разных странах. Согласно определению ВОЗ тяжелый остеопороз включает в себя сочетание одного или нескольких низкотравматичных переломов и снижение минеральной плотности кости на 2,5 стандартных отклонения (СО) и хуже (Т-критерий — 2,5 СО стандартных отклонения) [56]. Действительно, по мере снижения МПК риск переломов возрастает [57]. Однако до 50% пациентов с остеопенией имеют низкотравматичные переломы [42, 53]. Вместе с тем, при наличии одного низкотравматичного перелома позвонка риск второго значительно возрастает независимо от МПК, а нескольких переломов позвонков увеличивают риск последующих в геометрической прогрессии [58]. В настоящее время, роль рентгеновской денситометрии для выделения пациентов с тяжелым остеопорозом или пациентов с высоким риском переломов не является столь определяющей [42, 53—55].

Выдержки, касающиеся показаний для применения терипаратида, из последних доступных клинических рекомендаций по остеопорозу сведены в табл. 1.

Для того, чтобы понять, какая популяция пациентов получит максимальную пользу от терапии терипаратидом, уместно обратиться к дизайну клинических исследований, доказавших эффективность терипаратида.

Эффективность терипаратида

Использование терипаратида для лечения постменопаузального остеопороза (ПМО)

В основное исследование эффективности терипаратида — Fracture Prevention Trial (III фаза) было включено 1637 женщин в постменопаузе [59]. Женщины, включенные в исследование, должны были иметь как минимум один низкотравматичный перелом средней степени (снижение высоты тела позвонка на 26—40%) или два легких (снижение высоты тел позвонков на 20—25%) низкотравматичных перелома тел позвонков. Для тех пациентов, у кого было меньше двух переломов позвонков средней тяжести, оговаривалась необходимость снижения МПК как минимум на 1 стандартное отклонение (Т-критерий ≤ –1,0 СО), т.е. терипаратид стал фактически единственным препаратом, в критериях включения которого не оговаривалось снижение МПК до –2,5 СО по Т-критерию хотя бы в одном из отделов.

Включенные пациенты (средний возраст 69 лет) были рандомизированы на группы, получавшие плацебо (544 человек), 20 мкг (541 человек) и 40 мкг (552 человек) терипаратида в сутки в виде ежедневных подкожных инъекций. Все пациенты принимали препараты кальция (1000 мг/сут) и витамина D (400—1200 ЕД/сут). Продолжительность лечения составила в среднем 18 месяцев [59].

Риск возникновения переломов позвоночника у пациентов, получавших 20 мкг терипаратида, был снижен на 65%, а в группе, получавшей 40 мкг на 69% по сравнению с плацебо [59]. Риск внепозвоночных переломов был снижен на 53% в группе 20 мкг и на 54% в группе, вводившей 40мкг терипаратида, по сравнению с плацебо [59]. Лечение терипаратидом позволило уменьшить риск тяжёлых переломов позвонков на 90% [59]. Риск переломов позвонков статистически значимо снижался независимо от наличия предшествующих переломов и степени их тяжести [60]. Эффективность терапии не зависела от возраста, снижения МПК и количества предшествующих переломов [61].

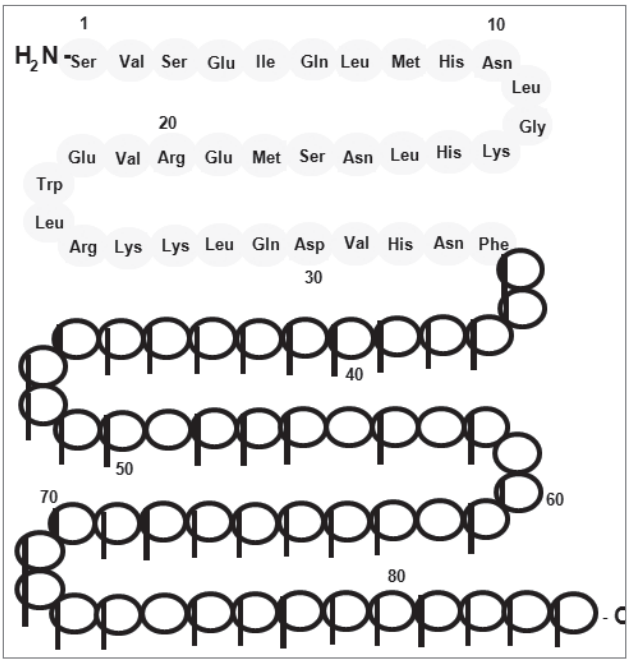

Рис. 1.
Аминокислотная последовательность биологически активного N-концевого (1-34) фрагмента молекулы паратиреоидного гормона

Терипаратид является фрагментом молекулы паратгормона, который при интермитирующем введении демонстрирует анаболический эффект в костной ткани.

Последующий анализ рентгенологических снимков позвоночника пациентов, включенных в исследование Neer, et.al., проводился с анализом как количественным методом (снижение высоты тела позвонка на 20% и более); снижение роста на 4 мм; так и полуколичественным методом при визуальной оценке. При такой комплексной оценке было получено снижение риска новых переломов позвонков на 84% (ОР=0,16 p<0,001); множественных переломов позвонков на 94% (ОР=0,06 p<0,001) у пациентов, получавших терипаратид по сравнению с плацебо [62].

Анаболическое действие терипаратида отражалось в дозозависимом увеличении преимущественно маркёров костеобразования, а также в меньшей степени маркёров костной резорбции [59]. По результатам исследования было выявлено повышение МПК позвонков на 10—14%, повышение МПК шейки бедра на 3—5% [59] за 18 месяцев терапии. Положительная динамика МПК (минимум +3%) наблюдалась у 91% женщин, получавших терипаратид 20 мкг и у 94% пациенток, принимавших 40 мкг в день [62]. Эффективность препарата в отношении снижения риска переломов не зависела от исходного уровня маркёров костного обмена [63]. Вместе с тем, был предложен алгоритм оценки эффективности лечения, основанный на приросте маркёра костного образования пропептида проколлагена первого типа (PINP). В исследовании Neer и соавт. было показано, что прирост PINP более 10 мкг/л ассоциировался с большим увеличением МПК поясничных позвонков +8,3—9,5% по сравнению с +5,9—7,9% у пациентов с меньшим приростом PINP. PINP может быть оценен уже через 1—3 месяца от начала лечения, его прирост менее 10 мкг/л позволит выделить группу пациентов, которые нуждаются в дополнительных советах по хранению, инъекциям препарата для улучшения приверженности к лечению [64]. Раннее увеличение маркёра костеобразования (в течение 1-го месяца лечения) коррелировало с лучшими гистологическими параметрами (толщина и количество трабекул, прирост костной массы и т.д.) через 22 месяца лечения [65]. Вместе с тем, увеличение МПК соответствует только 30% от полученного в результате лечения снижения риска переломов [66]. Очевидно, что снижение риска переломов обусловлено как увеличением МПК, так и в основном улучшением качества костной ткани [66].

Для оценки качества кортикальной кости проводилась количественная компьютерная томография (ККТ) дистального отдела недоминантной лучевой кости у 101 женщины из включённых в исследование Neer и соавт. после 18 месяцев терапии терипаратидом (35 из них получали иньекции плацебо, 38 терипаратид 20 мкг и 28—40 мкг). У пациенток, получавших терипаратид, были достоверно выше общее минеральное содержание, площадь кортикальной кости, периостальные и эндокортикальные окружности [67]. У 65 пациенток в постменопаузе, получавших 20 мкг терипаратида в течение 12 месяцев, соотношение костного объёма к трабекулярному объёму (КО/ТО) в поясничных позвонках увеличилось на 30,6%, видимое количество трабекул увеличилось на 19,0%. Прибавка МПК у этих пациентов составила +6,4% двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) и +19,3% количественная компьютерная томография [68], что свидетельствует о больших возможностях методов компьютерной томографии для оценки эффективности лечения терипаратидом и прогноза снижения риска переломов. При анализе геометрии бедренной кости методом морфометрического анализа (DXA) было показано, что терипаратид улучшает аксиальную прочность и прочность на излом, увеличивает толщину кортикального слоя, и стабильность в области шейки бедренной кости и внутритрохантерном регионе [69]. Также наблюдалось улучшение биомеханических свойств трабекулярной костной ткани, не было выявлено признаков остеомаляции или остеосклероза [67, 70]. Прочность кости на фоне лечения терипаратидом, измеренная методом количественного элементарного анализа, значительно возрастала (до 30%) для всех видов нагрузки [71]. Кроме того, гистологическая структура костной ткани пациентов, получавших терипаратид, по своему профилю соответствовала более молодой костной ткани, по сравнению с плацебо [72, 73]. Лечение терипаратидом в течение 12—24 месяцев запускало восполняющую костную формацию в зонах покоя, а также усиливало костеобразование во время цикла костного ремоделирования [72].

Клинически, у женщин в постменопаузе, получавших терипаратид 20 мкг, наблюдалось снижение случаев боли в спине на 31%, а сильных и средне выраженных болей в спине на 57% [74]. Мета-анализ четырёх исследований показал статистически значимое снижение случаев боли в спине у пациентов, получавших инъекции терипаратида по сранению не только с плацебо, но и с антирезорбтивной терапией [75].

Наблюдение пациентов после завершения участия в исследовании показало, что эффект снижения риска переломов и болевого синдрома в спине сохраняется в течение 30 месяцев после прекращения инъекций терипаратида. [75]. Пациентам, как группы плацебо, так и терипаратида были рекомендованы другие антиостеопоротические препараты, но снижение риска переломов позвонков и внепозвоночных переломов, по-прежнему было лучше в группе, ранее принимавших терипаратид [76]. Наблюдательное исследование в реальной клинической практике также продемонстрировало эффективность лечения терипаратидом для снижения риска переломов позвонков и боли в спине, что сохранялось после прекращения терапии (хотя в 70% случаев пациентам после прекращения лечения терипаратидом была назначена антирезорбтивная терапия) [77]. Есть данные, что по мере повышения продолжительности лечения терипаратидом терапевтический эффект препарата в отношении внепозвоночных переломов и снижения боли в спине повышается, а риск нежелательных эффектов снижается [78].

В России эффективность терипаратида оценивалась в неконтролируемом исследовании у 50 женщин в постменопаузе с остеопорозом [79]. За 12 месяцев лечения в Российской популяции инъекции терипаратида повысили МПК поясничных позвонков на 12,5% по сравнению с исходным уровнем, МПК бедренной кости не изменилась [79].

ПТГ 1-34 для лечения остеопороза у мужчин

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности терипаратида для лечения остеопороза у

Таблица 1.

Выбор пациентов для лечения остеопороза терипаратидом согласно последним клиническим рекомендациям, посвященным диагностике и лечению остеопороза в Европе, Великобритании, США и Канаде

Европейские клинические рекомендации по остеопорозу, 2013 [42]	Национальные клинические рекомендации по остеопороза в Великобритании, 2013 [54]	Американские клинические рекомендации по остеопорозу (Американская Ассоциация Эндокринологов), 2010 [53]	Канадские клинические рекомендации по остеопорозу, 2010 [55]
Терипаратид относится к первой линии терапии ОП.Рекомендуется для предупреждения переломов позвонков и внепозвоночных переломов у пациентов с установленным остеопорозом[1].	Пациентов с высоким риском переломов[2], особенно переломов позвонков у женщин с ПМО, при ГКО и у мужчин.	Терипаратид относится к препаратам первого выбора.Рекомендуется пациентам с высоким риском переломов[3] или тем, у кого предшествующее лечение было неэффективно[4] или плохо переносилось. Эти рекомендации относятся к женщинам с постменопаузальным остеопорозом и мужчинам с идиопатическим остеопорозом или остеопорозом на фоне гипогонадизма. Терипаратид также рекомендуется мужчинам и женщинам с глюкокортикоидным остеопорозом	Терипаратид может рассматриваться для лечения пациентов с высоким риском переломов[5], получающих терапию глюкокортикоидами в течение ≥ 3 месяцев в дозе ≥ 7,5 мг в перерасчете на преднизолон

[1]Пациенты с установленным остеопорозом, согласно Европейским клиническим рекомендациям — это больные с предшествующим переломом позвонка [42].

[2]Национальные клинические рекомендации Великобритании определяют высокий риск переломов индивидуально для каждого пациента определенной возрастной группы согласно доступному в интернете калькулятору индивидуальной вероятности переломов FRAX (для РФ http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13). Если индивидуальная вероятность перелома для данного конкретного пациента оказывается выше точки вмешательства и попадает из оранжевой в красную зону, то риск переломов классифицируется как высокий.Кроме того, клинические рекомендации Великобритании отдельно описывают пациентов с высоким риском (пациенты старше 75 лет или пациенты, кто перенес перелом позвонка или бедра или те пациенты, которые постоянно принимают глюкокортикоиды в дозе ≥ 7,5 мг в перерасчете на преднизолон ежедневно), но это касается выбора больных для непрерывного лечения пациентов бисфосфонатами более 3—5 лет [54].

[3]Американские клинические рекомендации определяют пациентов, которые нуждаются в фармакологическом лечении: пациенты с переломом позвонка или бедра; с Т-критерием –2,5 и хуже в позвонках, шейке бедра и в целом в бедре по данным рентгеновской денситометрии; для пациентов с Т-критерием от –1 до –2,5 показано исследование индивидуальной 10-летней вероятности перелома (точка вмешательства при индивидуальной вероятности всех основных переломов 20% и выше и переломов бедра 3% и выше для любого возраста). Однако вывод о тяжести остеопороза остается на усмотрение клинициста [53].

[4]Американские клинические рекомендации подразумевают отсутствие должного ответа на лечение при развитии нового низкотравматичного перелома за год лечения и/или значительной потере минеральной плотности кости на фоне лечения [53].

[5]Канадские клинические рекомендации на основании оценки индивидуальной вероятности переломов FRAX, разработанной для канадской популяции, разделяют мужчин и женщин старше 50 лет на тех, у кого низкий риск переломов (риск основных остеопоротичных переломов < 10), средний риск переломов (10—20%) и, наконец, > 20% высокий риск. Оговаривается, что пациенты с множественными переломами имеют более высокий риск последующих по сравнению с единственным переломом [55].

мужчин продолжалось 11 месяцев, с участием 437 мужчин. [80]. Интересно, что в данном случае в исследование можно было включать мужчин как с идиопатическим остеопорозом, так и с остеопорозом вследствие гипогонадизма в возрасте 30—85 лет с Т-критерием ≤ –2 СО стандартных отклонения. То есть в отличие от исследования у женщин, ориентировались в первую очередь на снижение МПК. Средний возраст включенных пациентов составил 59±13 лет, средний Т-критерий в шейке бедра –2,7 СО; в целом в бедре –1,9 СО и в позвонках –2,4 СО. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: инъекции плацебо (147 человек), 20 мкг терипаратида (151 чел.) и 40 мкг терипаратида (139 чел.); все принимали препараты кальция (1000 мг/сут) и витамина D (400—1200 ЕД/сут). В исследовании было показано дозозависимое увеличение МПК, измеренное методом DXA. МПК в позвоночнике увеличилась на 5,9 % у пациентов, которые получали 20 мкг/сут, и на 9,0% у больных, которым вводили 40 мкг/сут терипаратида. МПК бедренной кости увеличилась на 1,5% и 2,9% соответственно. Не было выявлено изменений МПК в лучевой кости [81]. Наблюдалось дозозависимое увеличение маркёров как костеобразования, так и костной резорбции, однако увеличение маркёров костеобразования было достоверно выше [80]. Небольшая статистическая мощность исследования не позволила оценить влияние иньекций терипаратида на риск переломов. Однако увеличение МПК и изменения костного обмена у мужчин [80] соответствовали увеличению МПК и изменениям маркёров костного метаболизма у женщин [59], что позволяет предположить аналогичное влияние терипаратида на снижение риска переломов у мужчин.

ПТГ 1-34 и глюкокортикоидный остеопороз

Наиболее серьезное исследование эффективности терипаратида для лечения глюкокортикоидного остеопороза (ГКО) было проведено с участием 428 женщин и мужчин в возрасте от 22 до 89 лет. Критерии включения: прием глюкокортикоидов в дозе 5 мг в перерасчете на преднизолон в течение минимум 3-х месяцев в сочетании со снижением МПК до –2 стандартных отклонения или низкотравматичным переломом позвонка и снижением МПК от –1 стандартного отклонения по Т-критерию [81]. Средний возраст пациетов составил 57 лет, большинство (80%) были женщины, средняя доза ГК в перерасчете на преднизолон — 7,8 мг, до 30% больных имели переломы позвонков и 20% низкотравматичные внепозвоночные переломы; среднее снижение МПК –2,5 в позвонках и –2,0 в шейке бедра по Т-критерию. Пациенты были рандомизированы на тех, кто принимал терипаратид в дозе 20 мкг (n=214) и алендронат 70 мг (n=214). Лечение терипаратидом в течение 18 месяцев оказалось более эффективным для предупреждения переломов позвонков по сравнению с алендронатом (0,6% новых переломов позвонков в группе терипаратида по сравнению с 6,1% в группе алендроната p=0,004). Лучшая прибавка МПК была зарегистрирована на фоне применения терипаратида по сравнению с алендронатом (+7,2% терипаратид vs +3,4% алендронат в позвонках p<0,001; +3,8% терипаратид vs +2,4% алендронат p=0,005 в целом в бедра). Применение терипаратида при ГКО было пролонгировано на 3 года, что продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность при более длительном использовании [82].

Лучших результатов в отношении прибавки МПК удалось добиться на фоне лечения терипаратидом по сравнению с заместительной гормональной терапией у пациентов с ГКО [83]. Терипаратид был более эффективен, чем ЗГТ для прибавки МПК по данным количественной компьютерной томографии и расчетной устойчивости к компрессии позвонков [84].

Позиция и место терипаратида среди других препаратов для лечения постменопаузального остеопороза

Сравнение эффективности и безопасности препаратов по результатам различных рандомизированных контроли-

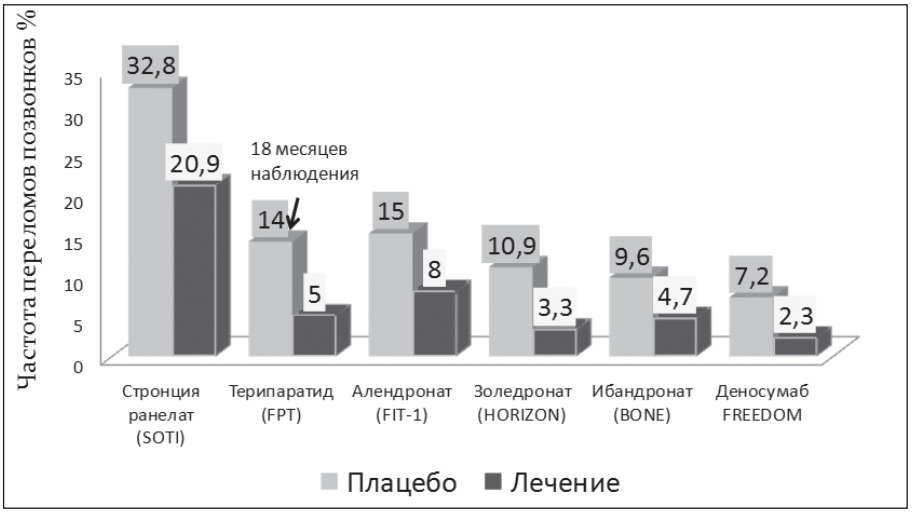

Рис. 2.
Количество переломов тел позвонков в группах плацебо и лечения за 3 года (1,8 года для терипаратида) наблюдения в ключевых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях

Частота переломов в группе плацебо отражает тяжесть остеопороза и риск переломов среди пациентов, включенных в исследование. Так как пациенты, включенные в различные исследования, по своим характеристикам и риску переломов значительно отличаются, прямые сравнения эффективности препаратов особенно по абсолютным показателям неправомерны.

Тем не менее, когорта больных, которые были включены в исследование терипаратида (18 месяцев наблюдения) и стронция ранелата (36 месяцев наблюдения), являются наиболее тяжелыми, с самым высоким процентом переломов в группе плацебо. Именно эти два препарата позиционируются для лечения тяжелого остеопороза (в обоих случаях два и более низкотравматичных переломов позвонков на момент включения в исследование). Выбор врача, в первую очередь должен быть основан на различиях в профиле безопасности терипаратида и стронция ранелата, на применение которого были введены существенные ограничения.

Важно также понимать, что другие препараты могут быть эффективны при тяжелом остеопорозе. Популяция пациентов, включенных в исследования их эффективности, была более разнообразной. Кроме того, у более новых препаратов были этические ограничения по включению пациентов с тяжелым остеопорозом в плацебо-контролируемые исследования при наличии эффективных препаратов для терапии остеопороза.

руемых исследований, особенно по снижению абсолютного риска, затруднительно и неправомерно. Большинство абсолютных показателей в первую очередь отражает тяжесть остеопороза у включенных пациентов, то есть характер выборки пациентов и насколько данный препарат эффективен для конкретных пациентов, включенных в исследование [24, 85]. Очень сложно достоверно прогнозировать, насколько эффективно будет лечение одним препаратом на выборке, включенной в другое исследование. Прямые сравнения различных выборок, тем более, если риск переломов отличается в несколько раз, достаточно бесперспективны.

Обычно процент переломов в группе плацебо отражает тяжесть остеопороза и риск переломов включенной популяции, который в свою очередь, может определяться различными факторами. На рис. 2 сведены проценты низкотравматичных переломов позвонков в группах плацебо и лечения по данным корневых исследований основных препаратов для лечения остеопороза: стронция ранелата [40], терипаратида [59], алендроната [86], золедроната [87], ибандроната [88] и деносумаба [89]. Так как самый высокий процент переломов был в группе плацебо при исследовании стронция ранелата, очевидно, что в исследование SOTI были заведомо включены пациенты с более тяжелым ОП и с более высоким риском переломов. Однако необходимо учитывать, что 14% пациентов группы плацебо в исследовании эффективности терипаратида испытали низкотравматичный перелом позвонка за 18 месяцев наблюдения, в то время, как остальные препараты испытывались в течение 3-х лет (36 месяцев). Учитывая характер прогрессии низкотравматичных переломов позвонков, количество переломов в группе плацебо исследования терипаратида вполне могло бы удвоиться за 36 месяцев наблюдения. Получается, что стронций ранелат и терипаратид исследовались на когорте пациентов с примерно сопоставимым высоким риском переломов.

Согласно критериям отбора в оба исследования у всех пациентов уже были низкотравматичные переломы тел позвонков на момент рандомизации. При этом среднее количество переломов позвонков на момент включения составило 2,3±1,8 в исследовании терипаратида [59] и 2,2±2,18 перелома позвонков в исследовании эффективности стронция ранелата [40]. Пациенты были сопоставимы также по возрасту, однако в исследовании терипаратида не было ограничений по степени снижения МПК.

Включение пациентов с тяжелым остеопорозом не означает, что препараты не будут эффективны у пациентов с одним переломов или без переломов. Также и остальные препараты при анализе в субпопуляциях с более тяжелым остеопорозом или в других исследованиях были эффективны для предупреждения новых переломов у пациентов с тяжелым остеопорозом.

Вместе с тем, именно применение терипаратида и стронция ранелата, на сегодняшний день, ограничено когортой пациентов с тяжелым остеопорозом [42, 48, 53-55]. Однако причины ограничений несколько отличаются.

Терипаратид рекомендуется пациентам с тяжелым остеопорозом (с уже имеющимися переломами тел позвонков, чаще множественными), а также тем пациентам, у кого предшествующее лечение было неэффективным. Кроме того, имеют значение особенности механизма действия терипаратида: способности воссоздать новую, более молодую кость, с одной стороны, и ограничения срока использования, с другой стороны.

Официальное ограничение применения стронция ранелата только у пациентов с тяжелым остеопорозом врачом было введено в 2013 году Европейским медицинским агентством. Это ограничение во многом обусловлено нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, полученными в ходе объединенного анализа рандомизированных контролируемых исследований и постмаркетинговыми исследованиями [50—52, 91, 92].

Прямые сравнительные исследования эффективности терипаратида

Сравнительный анализ эффективности терипаратида и алендроната для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе был проведён в РКИ с участием 146 пациенток. Женщины в постменопаузе были рандомизированы на группу (73 человека), получавшую 40 мкг терипаратида и таблетку плацебо, а также группу (73 человека), получавшую 10 мг алендроната и иньекцию плацебо в течение 14 месяцев [92]. В обеих группах отмечалось достоверное увеличение МПК, однако в группе, получавших терипаратид увеличение МПК было достоверно больше (15,1%), тогда как в группе алендроната (6,6%). В группе, получавшей терипаратид, было зарегистрировано незначительное, но достоверное уменьшение МПК лучевой кости в сравнении с группой алендроната. Внепозвоночные переломы достоверно чаще встречались в группе, принимавшей алендронат (13,7%), по сравнению с группой, получавшей лечение терипаратидом (4,1%) [92]. У пациентов, получавших алендронат, было зафиксировано уменьшение маркёров костного метаболизма (как костной резорбции, так и костеобразования). В группе лечения тери-

паратидом маркёры костного метаболизма были повышены, однако маркёры костного формирования в большей степени, чем маркёры костной резорбции [92].

Похожие результаты были получены в ходе РКИ сравнения эффективности терипаратида и резидроната у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Через 18 месяцев терапии пациенты, получавшие ризедронат, имели статистически значимо меньший риск переломов позвонков: 4% в группе терипаратида vs 9% в группе ризедроната p=0,01 и степень тяжести переломов позвонков была легче в группе терипаратида p=0.04 [93].

Есть также доказательства лучшего эффекта терипаратида в дозе 40 мкг по сравнению с алендронатом 10 мг ежедневно для уменьшения боли в спине у женщин с постменопаузальным остеопорозом при лечении в течение 14 месяцев, с сохранением эффекта до 2,5 лет [94].

Таким образом, на сегодняшний день, терипаратид — наиболее эффективный препарат как для предотвращения риска переломов, так и для увеличения МПК.

Поэтому наряду с тяжелым остеопорозом, оправдано применение терипаратида в тех случаях, когда другая терапия, в том числе терапия бисфосфонатами, была неэффективна.

Согласно последнему консенсусу международного фонда остеопороза, неэффективным можно считать лечение, если у пациента есть хотя бы один пункт из следующих 1) за время лечения произошло 2 и более низкотравматичных перелома; 2) потеря МПК составила 4% в бедре и 5% в позвонках за два последовательных измерения МПК; 3) нет снижения маркеров костного разрушения хотя бы на 25% при терапии антирезорбтивными препаратами или повышения на 25% при анаболической терапии в сочетании с потерей МПК [96].

В случае исключения вторичных причин остеопороза, тяжелого дефицита витамина D, низкого комплаэнса пациента оправдан перевод пациента с антирезорбтивной терапии на анаболическую терапию терипаратидом [96].

Возможности перевода пациентов с антирезорбтивной терапии на терипаратид и с терипаратида на антирезобртивную терапию.

В наблюдательном исследовании у пациентов с тяжелым остеопорозом, получавших терапию БФ, после перевода на терипаратид отмечалось уменьшение количества новых переломов позвонков, уменьшение боли в спине и улучшение качества жизни за 18 месяцев лечения по сравнению с первыми 6 месяцами терапии. Эффект сохранялся в том числе через 18 месяцев после отмены терипаратида [97].

Терипаратид в течение двух лет терапии был одинаково эффективен для прибавки МПК и анаболического эффекта на маркеры костного обмена после любого вида и продолжительности антирезорбтивной терапии. Этот результат был продемонстрирован в ходе РКИ с участием 245 женщин, получавших алендронат (n=107), ризедронат (n-59), этидронат (n=30) и другое лечение остеопороза (n=49) до назначения терипаратида [98]. Хотя есть данные, что после антирезорбтивной терапии чуть больше времени нужно для достижения должного подъема маркеров костеобразования и ответа МПК [99]. Увеличение маркёров костного метаболизма на фоне приёма терипаратида было быстрее и выше у больных, которые раньше получали ралоксифен по сравнению с группой алендроната [100].

После отмены терипаратида приём алендроната позволяет продолжить увеличение МПК [101], а назначение ралоксифена эффективно для стабилизации МПК [102].

Терипаратид в сочетании с другими препаратами для лечения остеопороза

Заманчивым казалось разобщить костный обмен, используя анаболическую (терипаратид) и антирезорбтивную терапию ПМО.

Предполагалось, что бисфосфонаты, уменьшая костную резорбцию, позволят достичь лучшего эффекта в увеличении МПК. Однако комбинированое лечение терипаратидом и алендронатом одновременно оказалось менее эффетивным, чем лечение только терипаратидом. Это было показано в РКИ с участием 238 женщин в постменопаузе [103], а также сходный эффект был получен в РКИ у 83 пожилых мужчин [104]. В данных исследованиях в группах комбинированной терапии действительно наблюдалось достоверное уменьшение маркёров костной резорбции, по сравнению с группой, получавших только терипаратид. Однако при комбинированной терапии уменьшались показатели, как костной резорбции, так и костеобразования, что, скорее всего, и явилось причиной меньшего прироста МПК у пациентов, получавших терипаратид и алендронат по сравнению с группой, которая получала лечение только терипаратидом.

Комбинация терипаратида с инфузией золедроновой кислоты имела некоторый лучший эффект в течение первых 6 месяцев, но через 12 месяцев терапии комбинация не имела преимущества перед терипаратидом и даже перед золедронатом в монотерапии [105]. Наконец, комбинация терипаратида и деносумаба позволила добиться лучшего эффекта на МПК по сравнению с монотерапией. Через 12 месяцев терапии прибавка МПК в поясничных позвонках: +9,1% в комбинации; +6,2% в группе териапаратида, (p=0,0139) или деносумаба +5,5% (p=0,0005); в шейке бедра + 4,2%; +0,8% в группе терипаратида p=0,0007 и +2,1% в группе деносумаба (p=0,023) [106]. Вместе с тем, необходимо учитывать, что стоимость комбинированной терапии достаточно высока и данных по противопереломному эффекту комбинации терипаратида и деносумаба пока нет.

Безопасность применения терипаратида

Наиболее частые побочные эффекты (менее 10% испытуемых) были: головокружение (ортостатическая гипотензия, которая обычно не требовала прерывать лечение, случалась в течение первых доз терипаратида при вводе лёжа) и судороги в ногах [107, 108]. Тошнота и головная боль носили дозозависимый характер и достоверно чаще встречались у пациентов, получавших 40 мкг терипаратида. Умеренная транзиторная гиперкальциемия (менее 2,8 ммоль/л) была зарегистрирована у 2% группы контроля после иньекции, 11% — у пациентов получавших 20 мкг терипаратида и 28% — 40 мкг терипаратида [59]. Транзиторная гиперкальциемия встречалась обычно в первые 6 месяцев лечения терипаратидом. Увеличение уровня кальция обычно наблюдалось через 4—6 часов после инъекции и полностью нормализовалось через 24 часа [59]. Увеличение кальциурии отличалось недостоверно от группы контроля и не ассоциировалось с увеличением риска мочекаменной болезни. Аллергические реакции были редки. Антитела к териапаратиду были обнаружены у 3—8% женщин, но со временем их содержание уменьшилось, и они не оказали никакого эффекта на минеральную плотность костной ткани или уровень кальция.

Применение терипаратида у пациентов с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (30-49 мл/мин) приводило к увеличению мочевой кислоты в сыворотке крови, особенно при применении 40 мкг терипаратида в день, но это не сочеталось с увеличением риска подагры, артралгией или камнеобразования в почках [109].

Потенциальный риск.

В токсикологическом эксперименте на 344 крысах Фишера терипаратид вводился в дозе 5, 30 и 75 мкг/кг (средняя терапевтическая доза человека 0,3 мкг/кг) с возраста 6—8 недель до 2-х лет, что составляет среднюю продолжительность жизни крысы. В результате данного исследования у 94 крыс при аутопсии была выявлена остеосаркома различной локализации и степени метастазирования [108]. Однако для оценки риска развития остеосаркомы у человека необходимо учитывать, что крысы получали терипаратид с младенчества до 2-х лет, что составляет 80—90% их продолжительности жизни, тогда как 2 года составляет лишь 2—3% продолжительности жизни человека. За 2 года кости крысы претерпевали 25—30 циклов костного обмена, тогда как у взрослого человека с остеопорозом обычно проходит 1—2 цикла обмена костной ткани.

Кроме того, имеется фундаментальное отличие физиологии костной ткани крысы и приматов. У крыс рост кост-

ной системы происходит фактически в течение всей жизни и отсутствует костное ремоделирование, что ведёт к значительному усилению анаболического ответа у грызунов, что в свою очередь ведёт к уменьшению площади костного мозга и плотности кости [107]. Поскольку приматы имеют принципиально другой процесс ремоделирования, у кастрированных самок обезьян, получавших терипаратид в дозе в 4—10 раз выше дозы человека более 18 месяцев изменений костной системы, сходных с таковыми у крыс, не наблюдалось [110]. Не отмечено случаев возникновения остеосаркомы у женщин в постменопаузе, получавших лечение терипаратидом до 3-х лет [101, 107], так и у мужчин [80]. Также не было выявлено увеличения частоты онкологических заболеваний другой локализации у пациентов, получающих терипаратид по сравнению с группой контроля. Большое эпидемиологическое Шведское исследование регистра онкологических заболеваний не обнаружило связи между первичным гиперпаратиреозом и увеличением риска остеосаркомы [111].

Накопленный опыт применения терипаратида с 2002-2013 года в США и Европе не позволил связать лечение терипаратидом со случаями остеосаркомы.

Практические рекомендации по обследованию перед назначением терипаратида [4].

На основании полученных в исследованиях данных предполагается перед назначением препарата проводить следующее обследование пациентов: общий кальций сыворотки, общая щелочная фосфатаза сыворотки, 25-гидроксивитамин D паратиреоидный гормон, клиренс креатинина

Действующие формы и рекомендуемые дозы:

Подкожные иньекции в дозе 20 мкг 1 раз в сутки, ежедневно. Терипаратид выпускается в стеклянном картридже, который укреплён в одноразовую ручку, рассчитанную для введения 28 доз. Хранить препарат необходимо в холодильнике, однако, в течение несколько часов суммарно (но не последовательно) за 28 дней использования возможно пребывание шприц-ручки при комнатной температуре.

Противопоказания для назначения терипаратида:

- Гиперкальциемия
- Болезнь Педжета
- Необъяснимое повышение щелочной фосфатазы
- Остеогенная саркома
- Незакрытые зоны роста, возраст до 18 лет
- Облучение скелета в анамнезе
- Беременность или кормление грудью
- Рак кости или метастазы рака в кости
- Аллергическая реакция к терипаратиду или компонентам растворителя

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терипаратид принципиально отличается от других препаратов для лечения остеопороза по механизму действия. Анаболический эффект терипаратида позволяет стимулировать костное ремоделирование и моделирование, т.е. образование новой костной ткани.

Терипаратид доказал высокую эффективность для предупреждения низкотравматичных переломов позвонков и внепозвоночных переломов и более эффективен для прибавки МПК, а в некоторых случаях для предупреждения переломов позвонков (ГКО) по сравнению с антирезорбтивной терапией.

Терипаратид может назначаться пациентам с установленным тяжелым остеопорозом (≥1 клинически значимого переломапозвонков средней тяжести или 2 и более низкотравматичных перелома позвонков) независимо от МПК у женщин в постменопаузе, рекомендован для лечения остеопороза у мужчин, в том числе идиопатического и на фоне гипогонадизма и более эффективен, чем алендронат для лечения глюкокортикоидного остеопороза.

Оправдано назначение терипаратида при неэффективности предшествующей терапии остеопороза.

Нет оснований рекомендовать комбинированное лечение терипаратидом и бисфосфонатами. Необходимо взвешенно подходить к возможности комбинации терипаратида и деносумаба.

Срок применения терипаратида ограничен до 18 месяцев в РФ. После анаболической терапии, в дальнейшем может быть продолжена антирезорбтивная терапия.

SUMMARY

This review of the literature has been dedicated to experimental and clinical studies of mechanism of action and efficacy of 1—34 amino acid fragment of parathyroid hormone — teriparatide as well as others contries experience of its prescribtion.

Teriparatide is an osteoanabolic agent which stimulates bone formation by affecting bone modeling and by stimulating bone remodeling. The effects on modeling lead to increased bone formation whereas the effects on bone remodeling lead to increased bone turnover. Thus, in its mode of action teriparatide differs from all others medicines currently available to treat osteoporosis. Daily subcutaneous injections of teriparatide are proved to be effective to prevent low-traumatic vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women with the history of vertebral fractures. Teriparatide is effective to treat osteoporosis in male and even more effective than alendronate to treat glucocorticoid-induced osteoporosis.

Due to high cost and some restriction related to the duration of therapy (up to 18 months in Russia and 24 months in others countries) teriparatide should be recommended to treat severe osteoporosis in patients with a history ≥1 moderate clinical vertebral fracture or two or more vertebral fragility fractures or in case the previous treatment was not effective. Teriparatide should be prescribed after bisphosphonates or other antiosteoporotic treatment, but not in the combination with bisphosphonates. The prescribtion of bisphosphonates after teriparatide is effective to maintaine and further improve the effect.

Thus, teriparatide is effective to treat severe osteoporosis and osteoporosis resistant to other therapy.

Key words: *teriparatide, severe osteoporosis, treatment failure in osteoporosis, parathyroid hormone, Forteo.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Recklinghausen FD.: Die fibrose oder deformierende ositis, die osteomalazie und die osteoplastische carzinose in ihren gegenseitigen beziehungen.// Festchrift Rudolf Virchow. George Reimer, Berlin, 1891.
2. Bauer E, Aub J, Albright JF: Studies of calcium and phosphorus metabolism: study of bone trabeculae as readily available reserve supply of calcium. J. Experimental Medicine 1929 Vol. 49 pp. 145—162.
3. Selye H.: On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. J. Endocrinology 1932 Vol. 16, p. 547.
4. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. «Возможности применения паратиреоидного гормона для лечения остеопороза» Ж. Остеопороз и остеопатии, 2004, №3 стр 26—33.
5. Habener JF, Potts JT: Biosynthesis of parathyroid hormone (Part 1). New England J. Medicine 1978 Vol. 299 pp. 580—585.
6. Habener JF, Potts JT: Biosynthesis of parathyroid hormone (Part 2). New England J. Medicine 1978 Vol. 299 pp. 635—644.
7. Potts JT, Bringhurst FR, Gardella T.: Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism and mode of action. In: DeGroot LJ, Ed. Endocrinology 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders 1995 Vol. 2 pp. 920—966.
8. Sato M, Zeng GQ, Turner CH.: Biosynthetic human parathyroid hormone (1-34) effects on bone quality in aged ovariectomized rats. J. Endocrinology 1997 Vol. 138, pp. 4330—4337.
9. Potts JT Jr, Murray TM, Peacock M. Niall HD., Tregear GW., Keutmann HT, Powell D., Deftos LJ.: Parathyroid hormone: sequence, synthesis, immunoassay studies. American J. Medicine 1971 Vol. 50 pp. 639—649.
10. Potts JT Jr.: The non-traditional actions of parathyroid hormone: status 1991, an overview. J. Endocrinology Investigation 1992 Vol. 15 pp. 3—9.
11. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH.// Bone, 2007, Vol. 40, pp. 1434—1446.
12. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin Li, Fu Q, O'Brien CA, et.al.: Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. Endocrinology, 2005, Vol. 146, pp. 4577—4583.
13. Keller H, Kneissel M.: SOST is a target gene for PTH in bone.// Bone, 2005, Vol. 37, pp. 148—158.
14. Guo J, Liu M, Yang D, Bouxsein ML, Saito H, Galvin RJ, et.al.: Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation. Cell Metab, 2010, Vol. 11, pp. 161—171.
15. Robling AG, Kedlaya R, Ellis SN, Childress PJ, Bidwell JP, Bellido T, et.al. Anabolic and catabolic regimens of human parathyroid hormone 1-34 elicit bone- and envelop-specific attenuation of skeletal effects in SOST-deficient mice. Endocrinology, 2011, Vol. 152, pp. 2963—2975.
16. Rhee Y, Allen MR, Condon K, Lezkano V, Ronda AC, Galli C, et.al.: PTH receptor signaling in osteocytes governs periosteal bone formation and intracortical remodeling. J. Bone Mineral Res, 2011, Vol. 26, pp. 1035—1046.

17. Bedi B, Li JY, Tawfeek H, Baek KH, Adams J, Vangara SS, et.al.: Silencing of parathyroid hormone (PTH) receptor 1 in T cells blunts the bone anabolic activity of PTH. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, Vol. 109, E725—733.

18. Wan M, Yang C, Li J, Wu X, Yuan H, Ma H, et.al.: Parathyroid hormone signaling through low-density lipoprotein-related ptrotein-6.// Genes Dev, 2008, Vol. 22, pp. 2968—2979.

19. Taurin S, Sandbo N, Qin Y, Browning D, Dulin NO.: Phosphorilation of beta-catenin by cyclic AMP-dependent protein kinase. J. Biol Chem, 2006, Vol. 281, pp. 9971—9976.

20. Jilka RL, Almeida M, Ambrogini E, Han L, Roberson PK, Weinstein RS, et.al.: Decreased oxidative stress and greater bone anabolism in the aged, when compared to the young , murine skeleton with parathyroid hormone administration. Aging Cell, 2010, Vol. 9, pp. 851—867.

21. Fei Y, Hurley MM.: Role of fibroblast growth factor 2 and Wnt signaling in anabolic effects of parathyroid on bone formation.// J. Cell Physiol, 2012, Vol. 227, pp. 3539—3545.

22. Marie PJ.: Signaling Pathways affecting skeletal health.// Curr Osteoporos Rep, 2012, Vol. 10, pp. 190—198.

23. McClung MR, Martin JS, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizzo M, Donley DW, Dalsky GP, Eriksen EF.: Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass.//Arch Intern Med, 2005, Vol. 165, pp. 1762—1768.

24. Lindsay R, Cosman F, Zhou H, Bostrom MP, Shen VW, Cruz JD, Nieves JW, Dempster DW.: A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide.// J. Bone and Mineral Research, 2006, Vol. 21, pp. 366—373.

25. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.: «Бисфосфонаты: мифы и реальность».// Ж. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии, 2010, сентябрь, стр. 52—58.

26. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.: «Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза» Ж. Доктор Ру, 2010, Т.58 (№7), стр. 29—38.

27. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб) // Ж. Остеопороз и Остеопатии, 2011, № 2, стр. 19—22.

28. Balena R, Toolan BC, Shea M, Markatos A, Myers ER, Lee SC, Opas EE , Seedor JG , Klein H, Frankenfield D : The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone hystomorphometry and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. J. Clinical Investigation 1993 Vol. 92 pp. 2577—2586.

29. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C.: A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. J. Bone Mineral Research 1996 Vol. 11, pp. 835—842.

30. Дедов ИИ, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ «Роль и место бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза 10-летний опыт применения алендроната, Ж. Остеопороз и остеопатии, 2005, № 1, стр. 20—30.

31. Торопцова НВ, Беневоленская ЛИ.: Результаты применения золедроновой кислоты в лечении остеопороза. Ж. Остеопороз и остеопатии, 2008, № 2, стр. 25—28.

32. Скрипникова ИА, Рожинская ЛЯ.: Применение дженериков – способ повышения приверженности лечению остеопороза. Ж.Остеопороз и остеопатии, 2010, №3, стр. 36—40.

33. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, Haddock L, Tamayo J, Correa-Rotter R, Jasqui S, Donley DW, Dalsky GP, San Martin J, Eriksen EF.: Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters.// JBMR, 2005, Vol. 20, pp. 1244—1253.

34. McClung MR, Martin JS, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizzo M, Donley DW, Dalsky GP, Eriksen EF.: Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass.//Arch Intern Med, 2005, Vol. 165, pp. 1762—1768.

35. Dempster DW, Zhou H, Recker RR, Brown JP, Bolognese MA, Recknor CP, Kendler DL, Lewiecki EM, Hanley DA, Rao DS, Miller PD, Woodson GC, Lindsay R, Binkley N, Wan X, Ruff VA, Janos B, Taylor KA.: Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial.//J. Clin Endocrinol Metabolism, 2012, Vol. 97, pp. 2799—2808.

36. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ.: The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. Bone, 1996, Vol. 18, pp. 517—523.

37. Takahashi N, Sasaki T, Tsuoderos Y, Suda TS.: 12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. // J. Bone Mineral Research, 2003, Vol. 18, pp. 1082—1087.

38. Rogers MJ.: New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. // Curr Pharm Des, 2003, Vol. 12, pp. 2643—2658.

39. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, Roges VA, Reginster JY.: Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis – a 2-year randomized placebo controlled trial.// JCEM, 2002, Vol. 87, pp. 2060—2066.

40. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY.: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis.// N. Engl J. Med, 2004, Vol. 350, pp. 459—468.

41. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Moricke R, Hawkins F, Kapetanos G, Pena MP, Kekow J, Farrerons J, Sanz B, Oertel H, Stepan J.: Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis.// JBMR, 2009, Vol. 24, pp. 1358—1368.

42. Kanis J.A, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizolli R, Reginster R, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF).: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.// Osteoporosis International, 2013, Vol. 24, pp. 23—57.

43. Blake GM, Fogelman I.: Effect of bone strontium on BMD measurements.// J. Clinical Densitometry, 2007, Vol. 10, pp. 34—38.

44. Blake GM, Lewiecki EM, Kendler DL, Fogelman I.: A review of strontium ranelate and its effect on DXA scans.// J. Clinical Densitometry, 2007, Vol. 10, pp. 113—119.

45. Nielsen SP, Slosman D, Sorensen OH, Basse-Cathalinat B, De Cassin P, Roux C, Meunier PJ.: Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry.// J. Clinical Densitometry, 1999, Vol. 2, pp. 371—379.

46. Blake GM, Compston JE, Fogelman I.: Could strontium ranelate have a synergistic role in the treatment of osteoporosis?// JBMR, 2009, Vol. 24, pp. 1354—1357.

47. Stepan JJ.: Strontium ranelate: in search for the mechanism of action.// J. Bone Miner Metab, punlished online 09 August 2013.

48. Рожинская Л.Я. «Системный остеопороз» Москва, изд. Мокеев, 2000 195стр.

49. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Ильин АВ, Сазонова НИ, Алексеева ТМ, Дорофеева ОК, Попова ВГ.: Эффективность профилактики остеопении препаратами кальция и витамина Д (Кальций Д3 Никомед форте) у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом.// Ж. Остеопороз и остеопатии, 2007, № 2, стр. 13—18.

50. European Medicines Agency.: Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate) 25 April 2013 EMA/258269/2013.

51. European Medicines Agency: Questions and answers on the review of Protelos and Osseor (strontium ranelate) 15 March 2012 EMA/18304/2012.

52. Jonville-Bera AP, Autrer-Leca E.: Adverse drug reactions of strontium ranelate (Protelos in France).: Presse Med., 2011, Vol. 40, pp. E 453—462.

53. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM.: American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis.// Endocrine Practice, 2010, Vol. 16, suppl 3, pp. 1—37.

54. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P.: Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopaual women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013.// Maturitas, 2013, epub ached of print.

55. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsman A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada.: 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary.// CMAJ, 2010, Vol. 182, pp. 1864—1873.

56. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical report. University of Sheffield, UK, WHO Collaborating Centre, 2008.

57. Kanis JA.: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet, 2002, Vol. 359, pp. 1929-—1936.

58. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E.: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture.//JAMA. 2001, Vol. 285, pp.320—323.

59. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH.: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis./ England J. Medicine 2001 Vol.35 pp. 1434—1441.

60. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Krege JH.: Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures.// J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2005, Vol. 90, pp. 1583—1587.

61. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B.: The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis./ J. Bone Mineral Research. 2003 Vol.18 pp.18—23.

62. Prevrhal S, Krege JH, Chen P, Genant H, Black DM.: Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment.// Current Medical Research Opinion, 2009, Vol. 25, pp. 921—928.

63. Gallagher JC, Rosen CJ, Chen P, Misurski DA, Marcus A.: Response rate of bone density to teriparatide in postmenopausal women.// J. Bone, 2006, Vol. 39, pp. 1268.

64. Delmas PD, Licata AA, Reginster JY, Crans GG, Chen P, Misurski DA, Wagman RB, Mitlak BH.: Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover.// J. Bone, 2006, Vol. 39, pp. 237—243.

65. Eastell R, Krege JH, Chen P, Glass EV, Reginster JY.: Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide.// Curr Med Res Opin, 2006, Vol. 22, pp. 61—66.

66. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, Fahrleitner-Pammer A, Ste-Marie LG, Gallagher JC, Pavo I, Wang J, Eriksen EF.: Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy.// J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2005, Vol. 90, pp. 3970—3977.

67. Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH.: Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated

postmenopausal women with osteoporosis.// J. Bone Mineral Research, 2006, Vol. 21, pp. 1785—1790.

68. Zanchetta JR, Bogardo CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, Gaich GA, Dalsky GP, Myers SL.: Effects of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. J. Bone and Mineral Research 2003 Vol. 18 pp.539—543.

69. Graeff C, Timm W, Nickelsen TN, Farrerons J, Marin F, Barker C, Gluer CC.: Monitoring teriparatid-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from the EUROFORS study.// J. Bone Mineral Research, 2007, Vol. 22, pp. 1426—1433.

70. Uusi-Rasi K, Semanick LM, Zanchetta JR, Bogado CE, Eriksen EF, Sato M, Beck TJ.: Effects of teriparatide [rhPTH (1-34)] on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women.// J. Bone, 2005, Vol. 36, pp. 948—958.

71. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF.: Recombinant human Parathyroid hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure./ J. Bone and Mineral Research 2003 Vol. 18 pp. 1932—1941.

72. Graeff C, Chevalier Y, Charlebois M, Varga P, Pahr D, Nickelsen TN, Morlock MM, Gluer CC, Zysset PK.: Improvement in vertebral body strength under teriparatide treatment assessed in vivo by finite element analysis: results from the EUROFORS study.// JBMR, 2009, Vol. 24, pp. 1672—1680.

73. Ma YL, Zeng Q, Donley DW, Ste-Marie LG, Gallagher JC, Dalsky GP, Marcus R, Eriksen EF.: Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis.// J. Bone Mineral Research, 2006, Vol. 21, pp. 855—864.

74. Peschalis EP, Glass EV, Donley DW, Eriksen EF.: Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial.// J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005, Vol. 90, pp. 4644—4649.

75. Genant HK, Halse J, Briney WG, Xie L, Glass EV, Krege JH.: The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis.// J. Curr Med Res Opin, 2005, Vol. 21, pp. 1027—1034.

76. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP, Reginster JY, Dore RK, Zanchetta JR, Glass EV, Krege JH.: Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis.// J. Osteoporosis International, 2006, Vol. 17, pp. 1630—1637

77. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH.: Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment.// J. Bone Mineral Research, 2005, Vol. 20, pp. 1507—1413.

78. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, Jakob F, Karras D, Barret A, Ljunggren O, Walsh JB, Rajzbaum G, Barker C, Lems WF.: Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36 month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS).// Osteoporosis International, 2011, Vol. 22, pp. 2709—2719.

79. Lindsay R, Miller P, Pohl G, Glass EV, Chen P, Krege JH. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis // Osteoporosis Int, 2009, Vol. 20, pp. 943—948.

80. Рожинская Л.Я., Арапова СД, Дзеранова ЛК, Молитвословова Н.Н., Ильин А.В., Сазонова Н.И., Чернова Т.О., Шишкина А.А., Дедов И.И., Беневоленская Л.И., Никитинская О.А., Короткова Т.А., Торопцова Н.В., Смирнов А.В., Дёмин Н.В., Николенко В.К., Брижань Л.К., Цибина Л.В.: Исследование эффективности и безопасности терапии терипаратидом (Форстео) в течение 1 года при постменопаузальном остеопорозею.// Ж. Остеопороз и остеопатии, 2006, Том 2, стр. 6—12.

81. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA.: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis./ J. Bone Mineral Research 2003 Vol.18 pp. 9.

82. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R.: Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis.// New England J. Medicine, 2007, Vol. 357, pp. 2028—2039.

83. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR.: Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum, 2009, Vol. 60, pp. 3346—3355.

84. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD.: Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. /J. Clinical Investigation 1998 Vol.102 pp.1627—33.

85. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE.: Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis./ J. Osteoporosis Internal 2003 Vol.14 pp. 77—81.

86. Belaya ZE Should we really compare absolute risk reduction in different trials on osteoporosis: comment on the article by Ringe JD and Doherty JG.// J. Rheumatology International 2011 Dec;31(12) pp.1669—1671.

87. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, et.al.: Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Interventional Trial. J. Clin Endocrinol Metab, 2000, Vol. 85, pp. 4118—4124.

88. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, et.al: Once-Yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.// New England J. Medicine, 2007, Vol. 356, pp. 1809—1822.

89. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD.: Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis.// J. Bone Miner Res, 2004, Vol. 19, pp. 1241—1249.

90. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C, for the FREEDOM Trial: Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis.// New England J. Medicine, 2009, Vol.361, pp. 756—765.

91. European Medicines Agency Press Office. EMEA recommends changes in the product Information for Protelos/Osseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions. EMEA/417458/2007.

92. Cacoub P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Belissa-Mathiot P, Musette P.: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate.// Osteoporosis International, 2013, Vol. 24, pp. 1751—1757.

93. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsman AB.: A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis./ J Clinical Endocrinology and Metabolism 2002 Vol. 87 pp. 4528.

94. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, Silverman SL, Alam J, Burge RT, Krege JH, Lakshmanan MC, Masica DN, Mitlak BH, Stock JL.: The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fracture. Osteoporosis Int, 2012, Vol.23, pp. 2141—2150.

95. Keaveny TM, McClung MR, Wan X, Kopperdahl DL, Mitlak BH, Krohn K.: Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate.// Bone, 2012, Vol. 50, pp. 165—170.

96. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzales-Macies J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C.: Treatment failure in osteoporosis.// Osteoporosis Int, 2012, Vol. 23, pp. 2769—2774.

97. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, Ljunggren O, Barrett A, Karras D, Walsh JB, Fahrleintner-Pammer A, Rajzbaum G, Barker C, Lems WF, Marin F.: Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Obsrevational Study.// European J. Endocrinology, 2012, Vol. 166, pp. 87—97.

98. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simoes ME, Barker C, Glass EV, Hadji P, Lyritis G, Oertel H, Nickelsen T, McCloskey EV.: Effects of previous antiresorbtive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis.// J. Clin Endocrinol Metab, 2008, Vol. 93, pp. 852—860.

99. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, Aurdan M, Barker C, Anastasilakis AD, Fraser WD, Nickelsen T.: Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorbtive treatment.// JBMR, 2008, Vol. 23, pp. 1591—1600.

100. Ettinger B, Martin JS, Crans G, Pavo I.: Differential effects of Teriparatide on BMD after treatment with Raloxifene or Alendronate. / J. Bone and Mineral Research 2004 Vol. 19 pp. 745—751.

101. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, Rosen CJ.: Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Vol. 85 pp.2129—34.

102. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, Audran M, Boonen S, Brixen K, Comes JM, Obermayer-Pietsch B, Avramidis A, Sigurdsson G, Gluer CC.: Sequential treatment of severe postemenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European study of Forteo (EUROPORS).// JBMR, 2009, Vol. 24, pp. 726—736.

103. Black DM, Greenspan S.L., Ensrud K.I., Palermo L., McGowan JA, Lang TF., Garnero P, Bouxsein M.L., Bilezikian JP., Rosen CJ.: The effects of Parathyroid hormone and Alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis./ The New England J Medicine 2003 Vol.349 pp. 1207—1215.

104. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM.: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis./ The New England J Medicine 2003 Vol.349 pp. 1216—26.

105. Cosman F, Ericksen EF, Recknor C, Miller PD, Guanabens C, Kasperk C, Papanastasiou P, Readie A, Rao H, Gasser JA, Bucci-Rechtweg C, Boonen S.: Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34) in postmenopausal osteoporosis.// JBMR, 2011, Vol. 26, pp. 503—511.

106. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial.//Lancet. 2013 Vol. 382(9886):pp,50—56.

107. Tashjian AH, Chabner BA.: Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. / J. Bone and Mineral Research 2002 Vol. 17 pp. 1151—1161.

108. Vahle J.L., Sato M., Long GG, Young J.K., Francis PC, Engelhardt JA, Westmore MS, Ma YL, Nold JM.: Skeletal Changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety./ J. Toxicologic Pathology 2002 Vol. 30 pp. 312—321.

109. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH.: Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment.// Osteoporosis International, 2007, Vol. 18, pp. 59—68.

110. Burr DB, Hirano T, Turner CH, Hotchkiss C, Brommage R, Hock JM: Intermittently administered human parathyroid hormone (1-34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys./ J. Bone Mineral research 2001 Vol. 16 pp. 157—165.

111. Smeland S, Muller C, Alvegard TA et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders./ European J. Cancer 2003 Vol.39 pp. 488—494.