

ТЕРИПАРАТИД В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА: ДАННЫЕ ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ

ПИГАРОВА Е.А.*

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России



Остеопороз — это заболевание, касающееся и женщин, и мужчин, представляющее растущую глобальную проблему в связи со старением популяции. Низкая костная масса и нарушение микроархитектоники, характеризующие остеопороз, могут приводить к переломам, и связанной с ними болью, физической инвалидизацией, низким качеством жизни, повышенной смертностью и высокими затратами на медицинское обслуживание.

Терипаратид (рекомбинантный паратиреоидный гормон человека [rhPTH(1-34), Форстео], появившийся уже более десятилетия назад, является единственным зарегистрированным в РФ анаболическим препаратом для лечения остеопороза, повышающим плотность и прочность костной ткани. Исходно он был одобрен для лечения постменопаузального остеопороза сроком до 18 месяцев на основании данных рандомизированного контролируемого исследования III фазы, показавшего снижение частоты позвоночных и внепозвоночных переломов. Сейчас терипаратид также разрешен курсом до 24 месяцев для лечения остеопороза с высоким риском переломов у мужчин и глюкокортикоидного остеопороза, основанием к этим новым показаниям послужили положительные результаты рандомизированных контролируемых исследований в данных популяциях пациентов. Терипаратиду посвящено много исследовательских работ, но хотелось бы остановиться на наиболее важных, опубликованных в течение последнего года.

Кортикальная костная ткань вносит большой вклад в прочность на изгиб в области шейки бедренной кости и тоньше у пациентов с остеопоротическими переломами данной локализации. Порядка 80% всех переломов и большая часть причин инвалидизации, связанной с переломами, в пожилом возрасте находится на счету внепозвоночных переломов, где и доминирует кортикальная костная ткань. Таким образом, лечение остеопороза, направленное также на укрепление кортикальной ткани, будет сказываться на более выраженном снижении риска переломов.

Большинство антирезорбтивных препаратов обладают минимальным свойством по снижению риска невертебральных переломов (20-30%). В отличие от них, данные корневого исследования терипаратида, свидетельствуют о выраженном снижении риска внепозвоночных переломов на 53%. Гистоморфометрические исследования парных биопсий предоставили доказательства активации костеобразования на кортикальном уровне под действием терипаратида. Одно из недавних таких исследований проведено **Ma Y.L. и соавт. [1]** посвящено влиянию предшествующего длительного лечения антирезорбтивным препаратом алендронатом на эффективность 24-месячного курса терипаратида: на структуру, порозность и активность ремоделирования кортикальной костной ткани. Результаты работы показали, что лечение терипаратидом приводит к значительному повышению костеобразования в кортикальной ткани, ассоциированное с повышением ее

толщины, площади и порозности в том числе и у пациентов после антирезорбтивного лечения. Но у пациентов после антирезорбтивной терапии наблюдалась отсрочка анаболического эффекта терипаратида, что преодолевалось более длительным периодом лечения.

Терипаратид при лечении тяжелого остеопороза по данным **Oswald A.J. и соавт. [2]** более эффективно снижает риск позвоночных переломов в сравнении со стандартным лечением в рутинной клинической практике. Авторы представили результаты наблюдательного исследования 323 пациентов с тяжелым остеопорозом (МПК по Т-критерию менее -4), которые получали лечение в специализированной клинике остеопороза. Из них 217 находились на терапии терипаратидом, а 106 пациентов получали стандартную терапию, поскольку отказались от проведения ежедневных подкожных инъекций (59,4%), имели противопоказания (7,5%) или были уже ранее стабилизированы на бисфосфонатах (33%). Обе группы не отличались по тяжести остеопороза, риску переломов и большинству других клинических параметров. Изменение МПК поясничного отдела позвоночника была выше в группе терипаратида ($8,2 \pm 6,0\%$ против $5,0 \pm 8,4\%$, $p=0,002$), и не отличалась в области бедра. В течение наблюдения, срок которого в среднем составил 5,5 лет, отношение шансов перелома позвонков было ниже в группе пациентов, получавших лечение терипаратидом, и составило 0,12 ($p=0,007$), что послужило основанием сделать вывод о том, что терипаратид значительно снижает риск позвоночных переломов при тяжелом остеопорозе в области позвоночника в сравнении со стандартными схемами лечения и может являться препаратом выбора для пациентов данной группы.

Хорошо известно, что вне зависимости от заболевания, любое медикаментозное лечение может быть эффективным только при условии его применения согласно рекомендациям. Большое количество исследований указывает на то, что низкая приверженность к терапии является все более серьезной проблемой в реальной клинической практике для большинства заболеваний, и остеопороз не является исключением. В исследовании, проведенном под руководством **Kyvernitakis I. [3]**, изучались особенности приверженности к соблюдению сроков лечения среди пациентов с остеопорозом, получающих терипаратид. Было показано, что пациенты женского пола были менее комплаентны к срокам лечения, чем мужчины. Пациенты, получавшие лечение у травматологов-ортопедов, были более комплаентны, чем пациенты врачей общей практики. Вероятность преждевременной отмены препарата была ниже у пациентов, получавших терипаратид, чем антирезорбтивные препараты.

Cosman F. [4] опубликовал обзор по весьма интересному вопросу комбинированного или последовательного подходов назначения анаболического и антирезорбтивно-

* e-mail: kpigarova@gmail.com

го лечения остеопороза. К настоящему времени проведено множество исследований комбинирования терипаратида с различными антирезорбтивными препаратами, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, заместительной гормональной терапией. Большинство работ оценивали изменение МПК с помощью рентгеновской денситометрии, реже применялись количественная КТ и метод конечных элементов. В исследованиях получены различные результаты влияния на МПК, в зависимости от выбранной схемы и препаратов лечения, также наблюдалась зависимость от конкретной области скелета. Все же наиболее воспроизводимый эффект наблюдался при комбинировании терипаратида и антирезорбтивных препаратов на МПК в области бедра, в сравнении с монотерапией терипаратида. В отличие от этих наблюдений, в большинстве исследований в области позвоночника преимуществ комбинированной терапии на прирост МПК в сравнении с монотерапией не было. Все же два комбинированных подхода показали определенные преимущества в т.ч. в области позвоночника: комбинирование терипаратида с деносуабом и назначение терипаратида в качестве монотерапии на 9 месяцев с дальнейшим добавлением алендроната.

Японские ученые, Niimi R. и соавт. [5], провели анализ ранних факторов, связанных с максимально выраженным повышением МПК на фоне лечения терипаратидом. В исследование были включены 306 пациентов, которые получали терипаратид в течение 12 месяцев. Из них 44% пациентов получали ранее бисфосфонаты в течение 3 и более месяцев. Конечная оценка проводилась по приросту МПК в области поясничного отдела позвоночника, составившего $9,8 \pm 8,2\%$. Предшествующее лечение бисфосфонатами и исходные уровни маркера костеобразования N-терминального пропептида проколлагена I типа (PINP) были значимо ассоциированы с абсолютным ответом по повышению МПК, но в многофакторном анализе статистическую значимость сохранил только PINP, что делает его полезным предиктором абсолютного прироста МПК в области позвоночника вне зависимости от предшествующего лечения бисфосфонатами.

В другой работе, проведенной Krege J.H. и соавт. [6], проанализированы уровни различных маркеров костеобразования: C-терминального окончания пептида проколлагена I типа (PICP) и костной щелочной фосфатазы (кАЛР). PICP выражено повышался в первый месяц лечения и снижался к 3 месяцу лечения, тогда как уровень кАЛР постепенно повышался в течение всех 12 месяцев лечения, делая их неоптимальными маркерами биологического ответа на терипаратид, в виду кратковременного повышения одного и отсутствия динамического подъема второго в ранний период лечения. В то же время PINP повышался в более чем 2 раза уже за первый месяц лечения и продолжал увеличиваться с на фоне дальнейшего лечения терипаратидом, что с учетом его связи с приростом МПК позволяет расценивать его как надежный маркер действия терипаратида.

Таким образом, исследования показывают, что лечение терипаратидом у пациентов с остеопорозом ассоциировано с хорошей приверженностью к лечению, высокой эффективностью в отношении снижения риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов, что может быть следствием улучшения качества кортикальной костной ткани. Лучшим маркером костноанаболического действия препа-

рата является PINP, а комбинирование или последовательное применение антирезорбтивной терапии способно оказывать разнонаправленное влияние на результаты лечения терипаратидом, что требует дальнейшего изучения.

SUMMARY

Osteoporosis — a disease which relates to both women and men, present a growing global problem due to the aging population. Low bone mass and a deterioration microarchitecture are characteristic features of osteoporosis that can lead to fractures, related pain, physical disability, poor quality of life, increased mortality, and high costs of medical care.

Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone [rhPTH (1-34), Forsteo], which appeared more than a decade ago, is the only one registered in the Russian Federation anabolic treatment for osteoporosis, which increases the density and strength of bone. Initially, it was approved for the treatment of postmenopausal osteoporosis based on the data from a randomized, controlled phase III study that showed a significant reduction in the incidence of vertebral and nonvertebral fractures. Teriparatide is now also approved for the treatment of osteoporosis at high risk of fractures in men and glucocorticoid osteoporosis. The basis for these new indications were the positive results of randomized controlled studies in corresponding patient populations.

A significant amount of research work is devoted to teriparatide and this article highlights the most important ones published in the last year.

Keywords: *teriparatide, osteoporosis, glucocorticoid osteoporosis, fractures, cortical bone.*

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY, Burr D, Li J, Dobnig H, Fahrleitner-Pammer A, Michalská D, Marin F, Pavo I, Stepan JJ. Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment. *Bone*. 2014 Feb;59:139-47. doi: 10.1016/j.bone.2013.11.011.
2. Oswald AJ, Berg J, Milne G, Ralston SH. Teriparatide treatment of severe osteoporosis reduces the risk of vertebral fractures compared with standard care in routine clinical practice. *Calcif Tissue Int*. 2014 Feb;94(2):176-82. doi: 10.1007/s00223-013-9788-5.
3. Kyveritakis I, Kostev K, Kurth A, Albert US, Hadji P. Differences in persistency with teriparatide in patients with osteoporosis according to gender and health care provider. *Osteoporos Int*. 2014 Dec;25(12):2721-8. doi: 10.1007/s00198-014-2810-6.
4. Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: combination and sequential approaches. *Curr Osteoporos Rep*. 2014 Dec;12(4):385-95. doi: 10.1007/s11914-014-0237-9.
5. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Matsumine A, Kono T, Sudo A. Determinants associated with bone mineral density increase in response to daily teriparatide treatment in patients with osteoporosis. *Bone*. 2014 Sep;66:26-30. doi: 10.1016/j.bone.2014.05.017.
6. Krege JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014 Sep;25(9):2159-71. doi: 10.1007/s00198-014-2646-0.