

АКТУАЛЬНОСТЬ, ПРЕИМУЩЕСТВА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА НА ОСНОВЕ КОСТНО-АНАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Л.А. МАРЧЕНКОВА^{1*}, Е.Ю. МАРТЫНОВА²

ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, отдел активного долголетия и эндокринологии, г. Москва;

¹ зав. отделом активного долголетия и эндокринологии ФГБУ РНЦ МРиК МЗ РФ, к.м.н.

² младший научный сотрудник того же отделения.

Комбинированная терапия остеопороза, основанная на применении костно-анаболических и антирезорбтивных препаратов, имеет большие перспективы. Анализ литературы показывает, что основной целью использования комбинаций препаратов с различным механизмом действия является повышение эффективности лечения. Комбинированная терапия может быть представлена как одновременным применением терипаратида с деносумабом, ралоксифеном или с гормональной терапией, так и последовательным назначением деносумаба, ралоксифена или бисфосфонатов после курса лечения терипаратидом. Обзор представляет доказательную базу в отношении эффективности одновременной или последовательной комбинированной терапии, в отношении динамики МПК и снижения риска остеопоротических переломов.

Ключевые слова: остеопороз, терипаратид, комбинированная терапия, последовательная терапия.



ВВЕДЕНИЕ

В связи с мировой тенденцией к увеличению продолжительности жизни задача врача любой специальности заключается не только в том, чтобы помочь своим пациентам жить долго, но и в сохранении высокого качества жизни на протяжении этих лет. Одним из важнейших хронических неинфекционных заболеваний по данным ВОЗ является остеопороз, осложнения и последствия которого (переломы бедренной кости, позвонков и других локализаций) не только существенно снижают качество жизни, но и приводят в ряде случаев к стойкой инвалидизации и даже смерти пожилых людей. По оценкам экспертов Российской ассоциации по остеопорозу, в нашей стране остеопорозом страдают 14 млн. человек, и еще 20 млн. имеют остеопению. Каждую минуту у жителей РФ старше 50 лет происходит в среднем 7 переломов позвонков, а каждые 5 минут — перелом шейки бедра^[1]. Основной целью лечения остеопороза является предупреждение переломов, поскольку именно они определяют медико-социальную и экономическую значимость этого заболевания.

Общепринятым стандартом медикаментозной терапии остеопороза является выбор и назначение в каждой отдельной клинической ситуации одного основного препарата, активно влияющего на процессы костного ремоделирования: бисфосфоната, деносумаба, терипаратида, в редких случаях — эстрогенов, ралоксифена, стронция ранелата. В то же время, в последние годы интерес специалистов по остеопорозу во всем мире вызывает возможность применения и клинические перспективы комбинированной терапии остеопороза — одновременного или последовательного назначения нескольких лекарственных препаратов с одинаковым (например, два и более антирезорбтивных препарата) или разным механизмом действия (например, антирезорбтивный и анаболический препарат)^[2].

Применение комбинированной терапии остается одним из наиболее дискуссионных вопросов лечения остеопороза. Его противники ссылаются на его высокую стоимость, потенциальную возможность гиперсупрессии костного ремоделирования при одновременном назначении разных антирезорбтивных препаратов, отсутствие информации о долгосрочной безопасности и эффективности. Кроме того, не проводились длительные многоцентровые рандомизированные клинические испытания подобных схем, вследствие чего нет данных о влиянии комбинаций на риск переломов,

а выводы об их эффективности делаются только на основании динамики суррогатных критериев, таких как МПК и маркеры костного ремоделирования^[3]. В то же время, по результатам многочисленных исследований, изучавших возможность применения разных комбинаций препаратов при остеопорозе, именно такие схемы терапии в некоторых случаях оказываются наиболее эффективными.

Препараты *витамина D и кальция* (при дефиците его потребления с пищей) должны использоваться при лечении установленного остеопороза в сочетании с антирезорбтивными или анаболическими препаратами^[4]. Однако в этом обязательном сочетании доказанным влиянием на риск переломов и прочность кости характеризуется только основной терапевтический препарат, а кальций и витамин D считаются обязательной добавкой, и поэтому данный вариант нельзя считать комбинированной терапией остеопороза в истинном понимании этого термина. Более значимым потенциалом для увеличения МПК и прочности костной ткани обладает комбинация антирезорбтивных и анаболических препаратов^[5].

Особенности и механизмы влияния анаболической терапии на процессы костного ремоделирования

Среди препаратов с анаболическим действием на костную ткань в настоящее время в клинической практике применяются препараты интактной молекулы паратиреоидного гормона (ПТГ) человека (аминокислотная последовательность 1-84) и N-концевой фрагмент ПТГ 1-34 (терипаратид), длительное время зарегистрированный, но не применявшийся для лечения остеопороза в РФ до 2013 г.

Анаболический эффект ПТГ проявляется при его введении в организм человека в интермиттирующем режиме. Повышение скорости костеобразования происходит за счет стимуляции ПТГ инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) и продукции коллагена, а также увеличения дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки в направлении остеобласта, повышения продолжительности жизни остеобластов и снижения скорости их апоптоза^[6]. Биохимически и гистоморфометрически доказано формирование новой костной ткани, в качестве раннего ответа на введение ПТГ, до активации костной резорбции. Образование новой

* e-mail:lr-march@rambler.ru

костной ткани происходит на трабекулярной и кортикальной (периостальной и/или эндостальной) поверхностях костей с преимущественной стимуляцией активности остеобластов по отношению к активности остеокластов^[7]. Это подтверждается повышением содержания маркеров образования костной ткани в сыворотке крови: костно-специфической щелочной фосфатазы и проколлагена-1 аминтерминального пропептида (P1NP). Повышение содержания маркеров образования костной ткани сопровождается вторичным повышением уровня маркеров костной резорбции в моче: N-телопептида (NTX) и дезоксипиридинолина (DPD) и в крови C-телопептида коллагена 1 типа (CTX), что отражает физиологическое взаимодействие процессов формирования и резорбции костной ткани в ремоделировании скелета^[8,9,10]. В целом назначение препаратов ПТГ в интермиттирующем режиме сопровождается увеличением числа и активности остеобластов^[7] и улучшением костной микроархитектуры^[11].

В настоящее время проведены исследования по оценке сочетанного применения терипаратида с различными антирезорбтивными препаратами — бисфосфонатами, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, моноклональными антителами к RANKL (деносумабом) или менопаузальной гормональной терапией (МГТ)^[12].

Комбинированная терапия остеопороза — одновременное назначение анаболического и антирезорбтивного препаратов

Терипаратид и менопаузальная гормональная терапия (МГТ).

Результаты исследований демонстрируют, что комбинация препаратов МГТ и терипаратида не только значимо повышает МПК^[13], но и существенно снижает риск переломов у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (до 75-100% для переломов тел позвонков), по сравнению с применением только МГТ^[14]. В частности, в исследовании Cosman F. и соавт. пациентки с постменопаузальным остеопорозом, получавшие МГТ как минимум два года, были распределены в две группы: в первой женщины продолжали получать МГТ, а во второй к терапии эстрогенами были добавлены ежедневные инъекции терипаратида. В результате на протяжении последующих 3-х лет у женщин, получавших только МГТ, МПК и маркеры костного ремоделирования оставались без изменения. В то же время, на фоне комбинированной терапии терипаратидом и МГТ в первые 6 месяцев значительно повысилась активность костеобразования, хотя в дальнейшем маркеры костного формирования постепенно вернулись к исходным значениям. Комбинация МГТ с костно-анаболической терапией терипаратидом более эффективно снижает риск переломов по сравнению с применением только МГТ ($p < 0,02$). Кроме того, через 3 года лечения комбинацией препаратов был отмечен статистически значимый прирост МПК ($p < 0,05$) в поясничном отделе позвоночника на $13,4 \pm 1,4\%$, в проксимальном отделе бедренной кости — на $4,4 \pm 1,0\%$. Важно, что при дальнейшем годичном приеме только МГТ после отмены терипаратида (4-й год исследования) все показатели МПК остались стабильными. Полученные данные демонстрируют, что комбинация терипаратида и МПК высокоэффективна, однако после отмены терипаратида для удержания достигнутого уровня МПК необходимо продолжать прием МГТ^[14].

Терипаратид и человеческие моноклональные антитела к RANKL. Эффективность комбинации терипаратида и деносумаба изучалась в исследовании DATA^[15]. Пациентки с постменопаузальным остеопорозом были разделены на три группы: в первой на протяжении двух лет проводилась терапия терипаратидом (ежедневные подкожные инъекции в дозе 20 мкг), во второй был назначен деносумаб (60 мг каждые шесть месяцев), а в третьей — комбинация этих препаратов. Через 2 года более интенсивный прирост МПК во

всех отделах скелета наблюдался на фоне комбинированной терапии по сравнению с лечением только терипаратидом или деносумабом. В частности, в поясничных позвонках при одновременном лечении препаратами прирост МПК составил $12,9 \pm 5,0\%$, на фоне терапии терипаратидом — $9,5 \pm 5,9\%$, деносумабом — $8,3 \pm 3,4\%$ ($p = 0,01$ и $p = 0,008$ по сравнению с группой комбинированной терапии соответственно). В шейке бедренной кости прирост МПК составил соответственно $6,8 \pm 3,6\%$, $2,8 \pm 3,9\%$ ($p = 0,003$) и $4,1 \pm 3,8\%$ ($p = 0,008$), в проксимальном отделе бедра — соответственно $6,3 \pm 2,6\%$, $2,0 \pm 3,0\%$ ($p < 0,001$) и $3,2 \pm 2,5\%$ ($p < 0,001$). В целом, по данным разных публикаций можно заключить, что совместное назначение терипаратида и деносумаба женщинам с постменопаузальным остеопорозом ассоциировано с более выраженным подавлением резорбции и активацией анаболических процессов в костной ткани по сравнению с приемом терипаратида или деносумаба в качестве монотерапии, что сопровождается существенным повышением МПК во всех отделах скелета^[16,17,18].

Терипаратид и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. При исследовании эффективности комбинации терипаратид + ралоксифен по сравнению с монотерапией терипаратидом у пациенток с постменопаузальным остеопорозом было установлено, что совместное назначение препаратов стимулирует костеобразование в той же степени, что и монотерапия терипаратидом (выводы сделаны на основании степени повышения уровня P1NP). Однако на фоне одновременного назначения препаратов отмечена меньшая, по сравнению с монотерапией терипаратидом, активность костной резорбции (уровень CTx был статистически значимо ниже в группе комбинированной терапии, $p = 0,015$) и более выраженное повышение МПК. Так, в поясничном отделе позвоночника уже через 6 месяцев в обеих группах наблюдался значительный прирост МПК по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), при этом на фоне комбинированной терапии он был несколько выше — $6,19 \pm 0,65\%$ против $5,19 \pm 0,67\%$ при лечении только терипаратидом, хотя при этом различия между группами не были статистически значимы. В то же время, в проксимальном отделе бедренной кости прирост МПК при одновременном лечении терипаратидом и ралоксифеном был достоверно выше, чем в группе монотерапии терипаратидом, составив $2,31 \pm 0,56\%$ ($p = 0,04$). На фоне комбинированной терапии через 6 месяцев не отмечено динамики кальциемии, однако выявлено снижение концентрации фосфата в сыворотке (в среднем $-0,20 \pm 0,06$ мг/дл, $p < 0,001$). В то же время при лечении только терипаратидом зафиксировано небольшое, но статистически значимое повышение уровня кальция ($+0,30 \pm 0,06$ мг/дл, $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем и группой комбинированной терапии через 6 месяцев) и отсутствие изменений фосфатемии ($p = 0,004$ по сравнению с комбинированным лечением). Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия терипаратидом и ралоксифеном оправдана и, вероятно, имеет некоторые преимущества по сравнению с лечением только терипаратидом за счет меньшего стимулирующего влияния на скорость костной резорбции, более значимого прироста МПК в проксимальном отделе бедренной кости и отсутствия гиперкальциемического эффекта^[19].

Последовательное назначение препаратов с разным механизмом действия при лечении остеопороза

Назначение бисфосфонатов после терапии терипаратидом. В работе Prince R. C соавт. (2005) было продемонстрировано, что назначение бисфосфонатов после завершения терапии терипаратидом (20 или 40 мкг на протяжении в среднем 19 месяцев) стабилизирует и даже несколько улучшает показатели МПК у пациенток с постменопаузаль-

ным остеопорозом по сравнению с пациентками, не получившими дальнейшего лечения после окончания приема ПТГ^[20]. В другом исследовании изучалась эффективность однократной инфузии золедроновой кислоты в дозе 5 мг у 33 пациенток, получавших до этого на протяжении двух лет терапию терипаратидом. Через год после введения золедроната у большинства больных МПК оставалась стабильной или существенно увеличилась (значимой считалось изменение МПК в диапазоне $\pm 0,030$ г/см²): в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедренной кости — у 91% пациенток в каждом случае, в проксимальном отделе бедра (total) — у 94%. Таким образом было установлено, что даже однократная инфузия золедроновой кислоты препятствует снижению МПК после окончания курса лечения терипаратидом^[21].

Назначение деносуема после лечения терипаратидом. В перекрестном исследовании DATA изучалась эффективность разных вариантов комбинированного назначения терипаратида и деносуема у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Изначально больные были разделены на три группы, она из которых в течение 24 месяцев получала терапию терипаратидом, вторая — деносумабом, а третья — комбинацию этих препаратов. Затем женщины, получавшие терипаратид, были переведены на деносумаб, получавшие деносумаб — на терипаратид, а те, кто получал комбинацию препаратов стали получать только деносумаб еще на протяжении двух лет. Через 48 месяцев у пациенток, переведенных с терипаратида на деносумаб, МПК поясничного отдела увеличилась на 18,3% (95%ДИ: 14,9-21,8), у переведенных с деносуема на терипаратид — на 14,0% (95%ДИ: 10,9-17,2), а у переведенных с комбинированной терапии на деносумаб — на 16,0% (95%ДИ: 14,0-18,0). МПК в бедре (total) возросла на 6,6% (95%ДИ: 5,3-7,9) у больных, получавших деносумаб после терапии терипаратидом, и на 2,8% (95%ДИ: 1,3-4,2) у получавших терипаратид после лечения деносумабом. Однако самое большое повышение МПК в этой зоне наблюдалось в группе женщин, получавших исходно комбинированную терапию и переведенных впоследствии на деносумаб — +8,6% (95%ДИ: 7,1-10,0; $p=0,0446$ по сравнению с группой терипаратид-деносумаб, $p<0,0001$ по сравнению с группой деносумаб-терипаратид). МПК в шейке бедренной кости увеличилась в трех исследуемых группах соответственно на 8,3% (95%ДИ: 6,1-10,5), 4,9% (95%ДИ: 2,2-7,5) и 9,1% (95%ДИ: 6,1-12,0), $p_{гр.1-2}=0,0447$, $p_{гр.2-3}=0,0336$, $p_{гр.1-3}=0,67$. МПК в дистальном отделе лучевой кости практически не изменилась в 1 группе - 0,0% (95%ДИ: 1,3-1,4), снизилась на 1,8% (95%ДИ: -5,0-1,3) во 2 группе и увеличилась на 2,8% (95%ДИ: 1,2-4,4) в 3 группе, где проводилась комбинированная терапия ($p_{гр.1-3}=0,0075$, $p_{гр.2-3}=0,0099$).

Таким образом, последовательное назначение деносуема после предшествующего лечения терипаратидом, по-видимому вследствие разного механизма действия, предотвращает потерю костной ткани и увеличивает МПК^[15,22]. Комбинированное 2-летнее лечение терипаратидом и деносумабом с последующей поддерживающей терапией последним, очевидно, имеет преимущественно по приросту МПК в кортикальных костных структурах.

Назначение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов после терапии терипаратидом. Назначение селективного модулятора эстрогеновых рецепторов ралоксифена (60 мг/сут) после года применения терипаратида (20 мг/сут) пациенткам с постменопаузальным остеопорозом существенно предотвращает потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника и в бедренной кости по сравнению с плацебо, причем не важно, был ли ралоксифен назначен непосредственно после прекращения лечения терипаратидом или через год после окончания костно-анаболической терапии^[23,24].

В исследование EUROFORS включались пациентки с постменопаузальным остеопорозом, получавшие на про-

тяжении одного года терапию терипаратидом в сочетании с кальцием и витамином D, которые на этапе скрининга были рандомизированы в три группы. В первой группе больные продолжили в течение 2-го года лечение терипаратидом, во второй — была назначена терапия ралоксифеном, а в третьей — был рекомендован прием только кальция и витамина D без основной патогенетической терапии. Через 2 года МПК в поясничном отделе позвоночника на фоне лечения только терипаратидом в первой группе увеличилась на 10,7%. Во второй группе в первый год на терапии терипаратидом МПК позвонков выросла на 7,9%, а во второй год при переходе на ралоксифен — оставалась стабильной. В третьей группе в течение второго года при отсутствии активного лечения отмечено снижение МПК в позвоночнике на 2,5%, хотя в предшествующий год терапии терипаратидом она возросла на 3,8%. Прирост МПК в проксимальном отделе бедра (total) за второй год исследования в группе терипаратида составил 2,5%, в группе ралоксифена — 2,3% и в группе контроля — 0,5% у пациенток, динамика МПК в шейке бедра +3,5%, +3,1% и +1,3% соответственно. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что при постменопаузальном остеопорозе инъекции терипаратида обеспечивают выраженный прирост МПК на протяжении двух лет лечения. Назначение ралоксифена после прекращения терапии терипаратидом способствует поддержанию МПК поясничного отдела позвоночника и дальнейшему увеличению МПК проксимальных отделов бедренной кости^[24].

Терапия стронция ранелатом после лечения терипаратидом. В исследовании Anastasilakis A.D. с соавт. (2009) пациенткам с постменопаузальным остеопорозом, на протяжении 18 месяцев получавшим терапию терипаратидом в дозе 20 мкг/сут, еще на 12 месяцев была назначена терапия стронция ранелатом в дозе 2 г/сут. После 18 месяцев терапии терипаратидом МПК в сегменте L₁—L₄ значительно увеличилась ($p<0,001$) и продолжала нарастать в дальнейшем после перехода на стронция ранелат ($p=0,033$). Уровни костно-специфической щелочной фосфатазы и СТх значительно увеличились во время терапии терипаратидом ($p=0,008$ и $p=0,017$ соответственно), но на фоне лечения ранелатом стронция вернулись к исходным значениям ($p=0,031$ и $p=0,019$ соответственно)^[25]. Таким образом, последовательное применение терипаратида и стронция ранелата ведет к дополнительному увеличению МПК, хотя и не поддерживает высокою активность костеобразования. Хотя данную комбинацию можно считать целесообразной при лечении постменопаузального остеопороза^[25], следует учитывать, что в настоящее время применение стронция ранелата в клинической практике существенно ограничено только для пациентов с тяжелым остеопорозом при неэффективности других методов терапии в связи со значительным повышением риска сердечно-сосудистых и тромботических осложнений.

Спорные комбинации для лечения остеопороза

Назначение терипаратида после предшествующей антирезорбтивной терапии. Данные исследований, посвященных назначению терипаратида после терапии бисфосфонатами, противоречивы. В исследовании Ettinger B. и соавт. пациентки с постменопаузальным остеопорозом, на протяжении 18-36 месяцев получавшие антирезорбтивную терапию ралоксифеном или алендронатом, были переведены на терапию терипаратидом. Уже в течение первых 6 месяцев лечения терипаратидом выявлены статистически значимые различия между группами ($p<0,05$) в динамике МПК в бедренной кости (-1,8% для предшествующей терапии алендронатом против +0,5% для предшествующего лечения ралоксифеном) и в позвоночнике (+0,5% против +5,2% соответственно). В период с 6 по 18 месяц терапии терипаратидом наблюдалась сходная позитивная динамика МПК в этих костных отделах в обеих группах. К 18 месяцу лечения тери-

паратидом у больных, исходно лечившихся ралоксифеном, МПК позвоночника возросла на 10,2% в сравнении с 4,1% у принимавших ранее алендронат ($p < 0,05$), МПК в проксимальном отделе бедра повысилась на 1,8% ($p < 0,05$) в первой группе и существенно не изменилась во второй. Кроме того, в обеих группах после назначения терипаратида было отмечено существенное увеличение уровня биохимических маркеров костного формирования относительно исходного уровня на фоне приема антирезорбентов. Таким образом было доказано, что лечение терипаратидом стимулирует костный обмен у пациентов, ранее получавших ралоксифен или алендронат. Предшествующая терапия ралоксифеном не влияет отрицательно на прирост МПК на фоне лечения терипаратидом (результаты такой терапии сопоставимы с результатами пациентов, не получавших антирезорбтивную терапию). Однако предшествующее лечение алендронатом замедляет впоследствии ожидаемое высокое повышение МПК на терапии терипаратидом, особенно в первые 6 месяцев костно-анаболической терапии^[26].

В работе Misof В.М. и соавт. проводился анализ биопсий гребня подвздошной кости, полученных у 16 пациенток с постменопаузальным остеопорозом, получавших последовательно сначала антирезорбтивную (алендронат или резедронат в течение как минимум 2-х лет) и затем анаболическую терапию. Результаты исследования показали, что терипаратид существенно повышает минеральную плотность как губчатой, так и кортикальной кости. При этом эффективность прироста минеральной плотности кости в ответ на годичную терапию терипаратидом не зависит от типа применявшегося ранее бисфосфоната^[27].

Однако, несмотря на то, что МПК костной ткани повышается при назначении терипаратида после антирезорбтивной терапии бисфосфонатами, ряд исследований доказал нецелесообразность такого назначения по сравнению с монотерапией препаратами ПТГ. Jakob с соавт. проводили анализ частоты переломов, боли в спине, а также качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, у пациентов, получавших лечение терипаратидом в течение 18 месяцев с периодом последующих наблюдений в течение как минимум 18 месяцев после отмены терипаратида. Исследуемая популяция включала в себя пациентов, ранее получавших терапию бисфосфонатами, а также пациентов, у которых ранее не проводилось антирезорбтивное лечение. У всех участвующих в исследовании пациентов отмечалось снижение риска переломов: в период между 12 и 18 месяцами терапии оно составило 37% ($p = 0,03$), а в период между 12 и 18 месяцами после отмены терапии — 76% ($p < 0,001$). Существенное уменьшение боли в спине и улучшение качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, отмечались в обеих группах, но при этом более выраженные улучшения были у пациентов, ранее не получавших лечение бисфосфонатами^[28]. Тем не менее большинство авторов отмечают временное ослабление эффекта терипаратида после лечения бисфосфонатами в отношении прироста МПК.

Совместное применение терипаратида и бисфосфонатов после предшествующей терапии бисфосфонатами. В исследовании Joel S. Finkelstein с соавт. пациентки с постменопаузальным остеопорозом были распределены на три группы — первая группа получала алендронат (10 мг ежедневно), вторая группа — терипаратид (40 мкг подкожно ежедневно), а третья — первые 6 месяцев монотерапию алендронатом, а затем комбинацию обоими препаратами одновременно. МПК в поясничных позвонках и в шейке бедренной кости наиболее значимо увеличилась в группе лечения терипаратидом (на $18 \pm 11\%$ и $11 \pm 5\%$ соответственно) по сравнению терапией алендронатом (на $7 \pm 4\%$ и $4 \pm 4\%$ соответственно, $p < 0,001$ в сравнении с группой терипаратида в каждом случае) или комбинированного лечения ($12 \pm 9\%$, $p < 0,001$ и $3 \pm 5\%$, $p = 0,045$ и $0,001$ в сравнении с группой тери-

паратидом соответственно). Полученные данные показали, что прием алендроната в течение 6 месяцев до добавления инъекций терипаратида снижает способность последнего интенсивно приращивать МПК у пациенток с постменопаузальным остеопорозом^[29,30].

Еще одно исследование доказывает, что в случае совместного назначения алендроната и терипаратида у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, находящихся до присоединения терипаратида на терапии алендронатом не менее 24 месяцев, ежедневные инъекции терипаратида не имеют никаких преимуществ по влиянию на МПК по сравнению с его циклическим назначением (ежедневные инъекции на протяжении 3 месяцев чередуются с 3-месячными перерывами на протяжении 2 лет), хотя доза терипаратида в последнем случае снижается в среднем в 2 раза. Так, МПК в поясничном отделе позвоночника при ежедневном применении терипаратида повысилась на 7,5% по сравнению с 6,0% при циклическом применении, в проксимальном отделе бедра — на 3,0% по сравнению с 2,5%, в трохантере — 3,7% по сравнению с 3,3%, в шейке бедренной кости — на 3,0% по сравнению с 1,5% соответственно ($p < 0,003$ по сравнению с исходным уровнем во всех случаях, за исключением динамики МПК в шейке бедра на циклическом режиме, где $p = 0,2$)^[31]. При этом следует помнить, что в случае, когда терипаратид является первым и единственным методом лечения остеопороза, постоянный режим применения препарата предпочтительнее его прерывистого назначения, поскольку в первом случае МПК во всех отделах скелета прирастает почти в 2 раза эффективнее: в поясничном отделе позвоночника — на 8,8% по сравнению с 4,8%, в проксимальных отделах бедренной кости — на 4,0% по сравнению с 2,1%, в трохантере — 5,6% по сравнению с 3,1%, в шейке бедренной кости — на 2,9% по сравнению с 1,2% ($p < 0,05$ для всех сравнений)^[31].

В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрирован единственный препарат для костноанаболической терапии — Форстео (терипаратид), который применяется в виде подкожных инъекций 20 мкг 1 раз в день. Форстео одобрен для лечения постменопаузального остеопороза, первичного или обусловленного гипогонадизмом остеопороза у мужчин, а также для лечения у мужчин и женщин остеопороза с повышенным риском переломов, обусловленного длительной системной терапией глюкокортикостероидами. Согласно инструкции, максимальный курс терапии Форстео составляет 24 месяца, после чего рекомендовано назначить антирезорбтивную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированная терапия остеопороза на основе костно-анаболической терапии имеет большие клинические перспективы. Анализ имеющихся публикаций показал, что целесообразным с позиции повышения эффективности лечения можно считать совместное применение терипаратида с деносуабом, МГТ или ралоксифеном, а также последующее назначение бисфосфонатов, деносуаба или ралоксифена после курса лечения терипаратидом. Однако для однозначных выводов и клинических рекомендаций в этом аспекте необходима доказательная база по влиянию комбинированных и последовательных схем лечения остеопороза на риск переломов.

SUMMARY

Combination therapy of osteoporosis based on bone-anabolic and antiresorbative agents has a great clinical perspective. An analysis of available publications shows that combination therapy is appropriate from the standpoint of increasing the effectiveness of treatment. Combination therapy can be executed as a simultaneous use of teriparatide with denosumab, raloxifene or hormonal therapy, and the subsequent administration of

bisphosphonates, denosumab or raloxifene after treatment with teriparatide. The review presents the evidence-based data on the effect of combined and sequential regimens for osteoporosis fracture risk.

Keywords: osteoporosis, teriparatide, the combination therapy, sequential therapy, denosumab, raloxifene, hormone replacement therapy, bisphosphonates.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк ОМ. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Остеопороз и Остеопатии.

2. Lecart M-P, Bruyere O, Reginster J-Y. Combination/sequential therapy in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2(4):123-130. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16036093>.

3. Howard E, Tagliarino-Jones H. FPIN's clinical inquiries. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Am Fam Physician.* 2010;81(4):439. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148496>.

4. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Intern Med.* 2006;259(6):539-552. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01655.x.

5. Cosman F. Combination therapy for osteoporosis: a reappraisal. *Bonekey Rep.* 2014;3:518. doi:10.1038/bonekey.2014.13.

6. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1999;104(4):439-446. doi:10.1172/JCI16610.

7. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev.* 1993;14(6):690-709. doi:10.1210/edrv-14-6-690.

8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-1441. doi:10.1056/NEJM200105103441904.

9. McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 165(15):1762-1768. doi:10.1001/archinte.165.15.1762.

10. Eastell R, Krege JH, Chen P, Glass E V, Reginster J-Y. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(1):61-66. doi:10.1185/030079905X75096.

11. 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 Miner Res.* 2003;18(11):1932-1941. doi:10.1359/jbmr.2003.18.11.1932.

12. Compston J. The use of combination therapy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine.* 2012;41(1):11-18. doi:10.1007/s12020-011-9554-2.

13. Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 2006;21(2):283-291. doi:10.1359/JBMR.051020.

14. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res.* 2001;16(5):925-931. doi:10.1359/jbmr.2001.16.5.925.

15. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2015;386(9999):1147-1155. doi:10.1016/S0140-6736(15)61120-5.

16. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study):

a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1694-1700. doi:10.1210/jc.2013-4440.

17. Tsai JN, Uihlein A V, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet (London, England).* 2013;382(9886):50-56. doi:10.1016/S0140-6736(13)60856-9.

18. Tsai JN, Uihlein A V, Burnett-Bowie S-AM, et al. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):39-45. doi:10.1002/jbmr.2315.

19. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1905-1911. doi:10.1359/JBMR.050714.

20. Prince R, Sipos A, Hossain A, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2005;20(9):1507-1513. doi:10.1359/JBMR.050501.

21. Deal C, Tuthill K, Kriegman A. Zoledronic acid after 2-years of teriparatide: bone density and bone turnover markers in 35 patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:885. <http://www.blackwellpublishing.com/acrrmeeting/abstract.asp?MeetingID=761&id=80515>.

22. Abrahamsen B. Bone: Sequential osteoporosis treatment-the order of things. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(10):570-572. doi:10.1038/nrendo.2015.134.

23. Adami S, San Martin J, Muñoz-Torres M, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2008;19(1):87-94. doi:10.1007/s00198-007-0485-y.

24. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):726-736. doi:10.1359/jbmr.081215.

25. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, Papatheodorou A, Terpos E. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res.* 2009;41(7):559-562. doi:10.1055/s-0029-1192035.

26. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19(5):745-751. doi:10.1359/JBMR.040117.

27. Misof BM, Paschalis EP, Blouin S, Fratzi-Zelman N, Klaushofer K, Roschger P. Effects of 1 year of daily teriparatide treatment on iliacal bone mineralization density distribution (BMDD) in postmenopausal osteoporotic women previously treated with alendronate or risedronate. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2297-2303. doi:10.1002/jbmr.198.

28. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):87-97. doi:10.1530/EJE-11-0740.

29. Song J, Jin Z, Chang F, Li L, Su Y. Single and combined use of human parathyroid hormone (PTH) (1-34) on areal bone mineral density (aBMD) in postmenopausal women with osteoporosis: evidence based on 9 RCTs. *Med Sci Monit.* 2014;20:2624-2632. doi:10.12659/MSM.892581.

30. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of Teriparatide, Alendronate, or Both in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1838-1845. doi:10.1210/jc.2009-1703.

31. Cosman F, Nieves JW, Zion M, et al. Daily or Cyclical Teriparatide Treatment in Women With Osteoporosis on no Prior Therapy and Women on Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2769-2776. doi:10.1210/jc.2015-1715.