

E. Schacht¹
L. Dukas²
F. Richy³

¹Zürich Osteoporosis Research Group, Zurich-Munich-Hong Kong, Zurich, Switzerland;

²Acute Geriatric University Clinic, Kantonsspital, Basle, Switzerland;

³University of Liège, Faculty of Medicine, Public Health, Epidemiology and Health Economics Unit, Sart-Tilman, Belgium.

Ключевые слова:

остеопороз, бисфосфонаты, витамин D, аналоги D-гормона.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА: БИСФОСФОНАТЫ И АНАЛОГИ ГОРМОНА ВИТАМИНА D

Перевод с англ.: В. Безшейко

Резюме. На протяжении последних лет активно разрабатываются высокоэффективные фармакологические методы лечения остеопороза (бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, стронция ранелат, паратиреоидный гормон), что значительно дополнило стратегию и тактику ведения пациентов с этим заболеванием. Однако преимущества и недостатки комбинированной терапии остеотропными препаратами и/или витамином D и кальцием до сих пор остаются до конца не выясненными. С другой стороны, аналоги гормона витамина D, кальцитриол и альфакальцидол многократно подтверждали свою эффективность в качестве альтернативы нативному витамину D. Кроме того, постоянно растет доказательная база по доклинической и клинической эффективности комбинации бисфосфонатов с кальцитриолом или с альфакальцидолом при лечении первичного и вторичного остеопороза. Наш объемный обзор литературы по клиническим и доклиническим исследованиям имеет своей целью наглядно продемонстрировать абсолютные и относительные преимущества этих терапевтических подходов. Анализ данных по постменопаузальному остеопорозу, проведенный нами, показывает значительные клинические улучшения в ответ на комбинированную терапию по сравнению с монотерапией этого заболевания. Также, исходя из результатов последних исследований, терапия аледронатом в дозе 10 мг/сут или недельная доза аледроната 70 мг в комбинации с альфакальцидолом в дозе 0,5–1,0 мкг/сут имеет значительные преимущества по сравнению с другими вариантами лечения, когда установлены маркеры резорбции костной ткани и ее плотность. Такое синергическое действие аледроната и активного метаболита витамина D₃ — альфакальцидола, объясняется комплексным действием последнего на иммунную, нервную и мышечно-скелетную систему. Серьезных побочных эффектов при применении этой комбинации препаратов не выявлено, при этом наблюдалось значительное сокращение эпизодов гиперкальциемии по сравнению с монотерапией высокими дозами витамина D, кальцитриолом или альфакальцидолом. Основываясь на этих данных, при комбинированной терапии бисфосфонатом и активными метаболитами витамина D₃ целесообразным является уменьшение количества периодических осмотров относительно гиперкальциемии, что должно существенно улучшить комплаенс пациентов. Однако для того чтобы до конца взвесить все «за» и «против» этого вида терапии, необходимы дополнительные данные длительных сравнительных мультифакторных исследований.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Увеличение средней продолжительности жизни является одним из достижений современной медицины. В связи с этим в развитых странах постоянно возрастает доля населения пожилого и старческого возраста. Однако процесс старения тесно связан с возрастными заболеваниями, в том числе и с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, включая переломы костей, обусловленные остеопорозом. Экономическое и социальное бремя таких

заболеваний является серьезным вызовом для системы здравоохранения разных стран, в частности из-за того, что до недавнего времени на фармацевтическом рынке практически отсутствовали эффективные и сравнительно недорогие препараты для лечения остеопороза. И только в последние два десятилетия произошел стремительный прорыв в этой сфере, что позволило значительно улучшить прогноз для этой группы заболеваний. В первую очередь речь идет о таких препаратах и группах

препаратов, как бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, стронция ранелат и паратиреоидный гормон (ПТГ). Применение этих препаратов снижает относительный риск переломов на 30–60% в зависимости от типа, стадии остеопороза и применяемого препарата. У людей пожилого возраста и пациентов стационара, которые проходят курс лечения глюкокортикостероидами (ГКС), частые падения являются независимым фактором риска развития вертебральных и невертебральных переломов [1–3]. Эти данные напрямую связаны с наблюдаемой недостаточной эффективностью некоторых бисфосфонатов, оказывающих влияние только на минеральную плотность костной ткани (МПК), на снижение риска переломов бедра у пациентов старческого возраста с другими факторами риска [4]. Из-за того, что дефицит витамина D — довольно распространенное явление, а стоимость витамина D относительно невысока, комбинированная терапия бисфосфонатами в сочетании с витамином D₃ недавно была одобрена Управлением по контролю качества продуктов и лекарств США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) для лечения при постменопаузальном остеопорозе (ПМОП). Однако, несмотря на эти данные, до сих пор существует недостаточная доказательная база относительно эффективности комбинированной терапии с использованием аналогов гормона витамина D, альфакальцидола (1 α (OH)D₃) или кальцитриола (1,25(OH)₂D₃) и бисфосфонатов в лечении этих заболеваний.

Альфакальцидол является синтезированным, неактивным прогормоном, который метаболизируется в печени и других органах в активную форму — кальцитриол [5, 6]. Обе составляющие продемонстрировали равную эффективность относительно уменьшения потери костной массы и частоты переломов при ПМОП, показав при этом лучшие результаты в сравнении с нативным витамином D [7,8]. Алендронат является бисфосфонатом второго поколения, который связывается с костным гидроксипатитом, ингибируя, таким образом, остеокластную резорбцию костной ткани. Этот препарат применяется в качестве стандартной терапии остеоидных деформаций, ПМОП и гиперкальциемии, связанной со злокачественными образованиями. Существует большое количество данных, подтверждающих применение алендроната в качестве золотого стандарта при лечении ПМОП и глюкокортикостероид-индуцированного остеопороза (ГКС-ОП) [9, 10].

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОМПЛЕМЕНТАРНОГО ДЕЙСТВИЯ АЛЕНДРОНАТА И АНАЛОГОВ ГОРМОНА ВИТАМИНА D

Фундаментальное исследование показало, что существует несколько возможных механизмов, которые объясняют противорезорбционную активность этих двух типов препаратов. Алендронат действует преимущественно на зрелые остеокласты, снижая их метаболизм, активность и количество,

посредством индуцирования апоптоза [11–13] и ингибирования ферментов мевалонатного пути [14]. Этот эффект приводит в последствии к угнетению резорбции костной ткани. Кальцитриол и альфакальцидол снижают активность остеокластов, уменьшая пул их клеток-предшественников в костном мозгу, оказывая, таким образом, определенное анаболическое действие [15, 16]. Несмотря на то что бисфосфонаты повышают МПК посредством угнетения костной резорбции, их способность к увеличению спонгиозной зоны кости, измеренной с помощью гистоморфометрии у пациентов с остеопорозом, остается сомнительной [17, 18]. У лиц пожилого возраста с остеопорозом обычно отмечается высокий уровень ПТГ, что связано с увеличением абсорбции кальция, угнетением пролиферации паратиреоидных желез, снижением синтеза, высвобождением ПТГ [19] и провоспалительных цитокинов, что способствует остеокластной активации [20–22]. Доказано, что аналоги гормона витамина D достоверно снижают уровень ПТГ у таких пациентов. Другими словами, воздействие на рецепторы витамина D приводит к нормализации и стабилизации костного метаболизма посредством частичного противорезорбционного и анаболического эффекта, в то время как бисфосфонаты угнетают процессы остеокластной резорбции кости. Основываясь на таком комплексном действии, для оптимизации фармакотерапии остеопороза следует проводить комбинированное лечение бисфосфонатами и аналогами гормона витамина D [23]. Растущая доказательная база относительно влияния альфакальцидола на активность остеобластов *in vivo* и *in vitro*, например, увеличение синтеза факторов роста кости (TGF- β , IGF-1, IGF-2, морфогенетические белки кости — BMP) и белков костного матрикса (коллаген I, остеокальцин, остеопонтин), свидетельствует о возможности компенсации такого эффекта бисфосфонатов, как снижение костного метаболизма при сочетанном применении этих препаратов [24, 25]. Кроме влияния на уровни кальция и ПТГ, альфакальцидол также проявляет активность в отношении костной резорбции и формирования костей [15, 26, 27]. Анаболические эффекты альфакальцидола в комбинации с алендронатом *in vivo* доказаны многочисленными экспериментами [28, 29]. Следовательно, на клиническом уровне такая комбинированная терапия может привести к повышению показателя МПК и к еще большему снижению риска переломов [28–30]. Кроме того, применение аналогов гомона витамина D в такой комбинации имеет еще одно преимущество — положительное воздействие на мышечную и нервно-мышечную системы, что в последствии может заметно уменьшить количество травмоопасных падений пациентов [31–35]. При этом монотерапия алендронатом не оказывает никакого влияния на эти факторы риска [36]. Все эти факты свидетельствуют о явных преимуществах комплексной терапии по сравнению с монотерапией.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одном доклиническом исследовании [30] изучалось комбинированное влияние алендроната и альфакальцидола на плотность, прочность и качество костной ткани у старых крыс женского пола с удаленными яичниками и проводилось сравнение полученных данных с монотерапией. Результаты показали, что при применении комбинированного лечения показатели костной резорбции были значительно ниже, чем при использовании монотерапии. Лечение одним алендронатом не оказало никакого влияния на МПК, в то время как альфакальцидол улучшил этот показатель только для бедренной кости. Комбинированная терапия оказала значительно больший эффект относительно МПК и механической прочности костной ткани (бедренная кость и L_{II-LIV}). Микрокомпьютерная томография (микро-КТ) и гистоморфометрический анализ продемонстрировали значительно лучшие показатели плотности трабекулярной костной ткани и ее микроархитектоники при применении комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. Эти данные соответствуют результатам недавно проведенного исследования, согласно которым анаболический эффект альфакальцидола может быть улучшен при дополнительном использовании алендроната [28].

В другом схожем мультифакторном исследовании проводилось сравнение эффективности ризедроната и кальцитриола в отношении предотвращения утраты костной ткани у крыс после овариэктомии [29]. В результате не замечено никакой существенной разницы между этими двумя препаратами по показателям угнетения созревания остеокластов, увеличения количества остеокластов или МПК. Однако несмотря на то что применение этих препаратов по отдельности в разных дозировках способствовало предотвращению утраты костной массы при овариэктомии, их комбинация значительно усилила эффект в отношении показателей МПК и прочности тиббиальной и вертебральной костной ткани. Также при применении комбинации этих препаратов было замечено большее увеличение спонгиозной зоны кости при сравнении с монотерапией. Авторы этого исследования утверждают, что при комбинированной терапии кальцитриол усиливал ингибирующий эффект ризедроната в отношении созревания остеокластов и их количества и, в то же время, частично противодействовал подавлению формирования костной ткани. Кроме того, одновременное применение ризедроната и кальцитриола в высоких дозах оказывало стабилизирующее действие на уровень кальция в сыворотке крови.

Сочетанное действие ризедроната и альфакальцидола анализировалось в похожем исследовании с использованием крыс после овариэктомии [37]. Комбинированное введение этих препаратов в большей степени снижало мочевую экскрецию деоксипиридинолина и увеличивало силу вертебральной костной ткани, чем их применение по отдельности. Важно отметить, что анализ перифери-

ческой количественной КТ показал большие положительные сдвиги при использовании комбинации ризедроната и альфакальцидола в кортикальных и субкортикальных слоях кости, чем в трабекулярном слое. Именно этот эффект препаратов способствовал значительному повышению прочности позвоночника.

Еще одно исследование, в котором изучалось влияние комбинации этидроната и альфакальцидола на костную ткань крыс после овариэктомии, показало значительное повышение уровня остеокальцина в сыворотке крови, массы и прочности костной ткани вследствие систематического введения комбинации этих препаратов. С помощью монотерапии этидронатом или альфакальцидолом таких значительных улучшений достичь не удалось [38].

В свете имеющихся доказательств результаты исследований, которые относятся к комбинированным эффектам различных аналогов витамина D и бисфосфонатов, нельзя рассматривать как систематические, поскольку нет четких доказательств того, что терапия бисфосфонатами и костно-активными препаратами систематично приводит к положительным результатам. Разнообразные эффекты могут быть связаны с разной действенностью бисфосфонатов в отношении мевалонатного пути [39, 40], что может быть усилено в присутствии другого костно-активного препарата на надфизиологическом уровне. В этих доклинических исследованиях мнения всех пяти групп авторов сходятся в том, что комбинированная терапия с применением бисфосфонатов в сочетании с альфакальцидолом или кальцитриолом может рассматриваться в качестве перспективного метода лечения ПМОП. Однако проведенные клинические исследования продемонстрировали более положительные результаты относительно противоостеопоротической эффективности (особенно риска развития гиперкальциемии) и безопасности комбинированного применения этих препаратов.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:
ВЛИЯНИЕ БИСФОСФОНАТОВ
И АНАЛОГОВ ГОРМОНА ВИТАМИНА D
НА РИСК ПАДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**

Считается, что изменения в МПК составляют только 30% общего числа риска переломов [41]. Основным фактором риска переломов являются падения пациентов. Действительно, в данное время распространенный термин «остеопоротический перелом» сфокусирован на понятии прочности кости и не отражает тот факт, что около 90% вневертебральных переломов возникают вследствие падений [1, 42, 43]. В недавно опубликованном исследовании показано, что большинство вертебральных переломов также связаны с падениями пациентов [3]. Следовательно, можно заключить, что фармакологические и нефармакологические мероприятия, направленные на предупреждение падений пациентов, должны в обязательном порядке включаться в программу ведения больных остеопорозом.

Отметим тот факт, что рецепторы D-гормона выявлены в скелетных мышцах и нервах. Если учесть и то, что рецепторы D-гормона задействованы в синтезе мышечных протеинов, то можно сделать вывод об их важной роли в нейромышечной координации [44, 45]. Крысы, которые подверглись удалению гена, отвечающего за эти рецепторы, имели резко сниженный размер миофибрилл скелетных мышц. Такой эффект был спровоцирован повышенной экспрессией миогенных регуляторных факторов (Myf5, E2A, миогенин), которые накладывали ограничения на дифференциацию и созревание миоцитов [46]. Важная роль рецепторов D-гормона в развитии мышц подтверждается еще и тем фактом, что воздействие D-гормона *in vitro* на миобласты способствовало снижению экспрессии вышеуказанных регуляторных факторов транскрипции [46]. Также следует отметить, что пожилой возраст сильно ассоциирован со сниженной экспрессией рецепторов D-гормона в скелетных мышцах [47]. Исследования показывают позитивную корреляцию между силой и функциональным состоянием бедренных мышц и уровнем D-гормона в плазме крови у людей пожилого возраста [48, 49]. Эти данные указывают на то, что ухудшения в показателях силы и функциональности мышц, связанные с возрастом и воспалительными процессами, и увеличение числа падений пациентов могут быть частично связаны с уменьшением или изменением рецепторов D-гормона в соответствующих органах и со снижением уровня D-гормона в плазме крови и/или резистентностью к нему. Эти данные являются теоретической основой, доказывающей эффективность аналогов D-гормонов относительно улучшения мышечной функции и уменьшения числа падений у пациентов [35, 50–52].

Недавно проведенное рандомизированное контролируемое исследование, в котором в лечении остеопении у лиц пожилого возраста применяли аналоги D-гормона, предоставило интересные данные. В нем принимали участие женщины в возрасте 65–77 лет с остеопенией и нормальным уровнем 25(OH)D в плазме крови. Пациенткам был назначен кальцитриол в дозе 0,25 мкг/сут. По окончании 3-летнего периода отмечено уменьшение числа падений на 38% [33, 53]. Результаты другого похожего исследования, в котором проводилось лечение альфакальцидолом в дозе 1 мкг/сут с добавлением специальной диеты, обеспечивающей прием более 500 мг кальция в сутки, свидетельствуют об уменьшении числа падений на 54% и уменьшении количества падающих пациентов на 55% [32]. В этом исследовании также изучалось влияние альфакальцидола на риск падений, ассоциированный с низким клиренсом креатинина. Результаты показали, что 36-недельный курс терапии этим препаратом значительно и достоверно снизил риск падений на 71% у амбулаторных пациентов с уровнем клиренса креатинина <65 мл/мин в сравнении с группой плацебо [34].

На основе имеющихся данных клинических исследований можно сделать вывод, что алендронат

не продемонстрировал ни положительного, ни отрицательного влияния на нейромышечные параметры и частоту падений [36]. В то же время наблюдаемый эффект аналогов D-гормона на эти параметры может быть интересен в контексте комбинированной терапии в качестве дополнения к лечению бисфосфонатами.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: ВЛИЯНИЕ БИСФОСФОНАТОВ И АНАЛОГОВ D-ГОРМОНА НА МПК И ЧАСТОТУ ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ПМОП

В настоящее время постоянно растет доказательная база относительно применения комбинации аналогов D-гормона и бисфосфонатов при лечении остеопороза. Основные исследования и их результаты в этой сфере представлены в таблице.

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании проводилось лечение 120 женщин на протяжении 24 мес с назначением кальция (500 мг/сут), алендроната (10 мг/сут), кальцитриола (0,5 мкг/сут) или комбинацией алендроната (10 мг/сут) с кальцитриолом (0,5 мкг/сут) [53]. Стартовые характеристики четырех исследуемых групп были одинаковыми. МПК измерялась с помощью двухфотонной рентген-абсорбциометрии как всего тела, так и интересующих зон, включая позвоночник, туловище, нижние и верхние конечности и таз. МПК оказалась значительно выше у группы, принимавшей комбинированную терапию, в сравнении с группами, проходившими лечение алендронатом, кальцитриолом или кальцием. Повышение МПК варьировало от 2 до 5% в зависимости от измеряемого участка во время проведения исследования и не демонстрировало тенденции к снижению после него. Улучшения наблюдались у 80, 50 и 20% пациентов, принимавших комбинированную терапию, монотерапию алендронатом и кальцитриолом соответственно.

В другом рандомизированном открытом исследовании, в котором принимали участие 226 женщин с ПМОП, оценивалась эффективность комбинированной терапии алендронатом и альфакальцидолом. В этом исследовании пациенты были распределены на две группы: группе А (n=114) был назначен алендронат в дозе 10 мг/сут в сочетании с кальцием в дозе 500 мг/сут, группа В (n=114) принимала алендронат по 10 мг/сут и альфакальцидол по 0,5 мкг/сут на протяжении 12 мес. В результате МПК в группе А увеличилась на 3,5% в поясничном отделе и на 2,5% — в шейке бедра по сравнению с начальной. В группе В этот показатель составил 4,3 и 3,3% соответственно. При сравнении групп статистическая разница составила 5%, что свидетельствует о значительно большей эффективности комбинированной терапии в отношении МПК в важных участках скелета в сравнении с монотерапией.

Похожую эффективность алендроната и альфакальцидола продемонстрировали результаты контролируемого слепого исследования, в котором принимали участие пациенты с установленным диагнозом ПМОП у мужчин [55]. В этом

Характеристика и основные результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась комбинированная терапия с применением бисфосфонатом в сочетании с аналогами D-гормона при лечении остеопороза

Автор и ссылка	Участники	Длительность, мес	Лечение	Основные результаты (межгрупповая разница по каждому критерию)
Ones K. et al. [56]	197 ПМОП	24	A) Alen 10 мг + Alfa 0,5 мкг + Ca 500 мг B) Alfa 0,5 мкг + Ca 500 мг C) Alen 10 мг+Ca 500 мг D) Ca 500 мг	МПК ПО: A>B, C, D МПК ШБ: A>B, C, D Остеокальцин: NS Деоксипир: A, B, C<D Ca в моче: NS
Frediani B. et al. [53]	120 ПМОП	24	A) Alen 10 мг + Calci 0,5 мкг B) Alen 10 мг C) Calci 0,5 мкг D) Ca 500 мг	МПК общая: A>B, C, D Ca в моче: A, D, NS C>A, B, D B<A,C,D BALP: A, C, D, NS V<A, C, D Гидроксипролин: NS
Kataxaki E. et al. [54]	226 ПМОП	12	A) Alen 10 мг + Ca 500 мг B) Alen 10 мг + Alfa 0,5 мкг	МПК ПО: B>A МПК ШБ: B>A
Ringe J.D. et al. [55]	90 ПМОП, ПМО	24	A) Alfa 1 мкг + Ca 500 мг B) Alen70 мг/нед + Ca 1 г + Вит D 1000 МО C) Alen 70 мг/нед + Alfa 1 мкг + Ca 500 мг	МПК ПО: C>A,B МПК ШБ: C>A,B Все переломы: C<A,B Падения: C<B
Malavolta N. et al. [57]	152 ПМО	9	A) Alen 10 мг + Ca 500 мг B) Alen 10 мг + Calci 0,125 мкг C) Ca 500 мг	МПК ПО: NS МПК ШБ: NS Ca в моче: NS BALP: NS Гидроксипролин: NS
Masud T. et al. [58]	58 ПМОП	12	A) Eti 400 мг* + Ca 500 мг B) Eti 400 мг* + Calci 0,50 мкг + Ca 500 мг	МПК ПО: B>A МПК ШБ: B>A
Iwamoto J. et al. [59]	40 ПМОП	12	A) Eti 200 мг* B) Eti 200 мг*+Alfa 1 мкг	МПК ПО: NS NTX в моче: B<A Боль в спине: NS ВП: NS
Shiota E. et al. [60]	40 ПМОМ, боль в спине	24	A) Alfa 0,5 мкг +Ca 2 г B) Eti 200 мг** + Ca 2000 мг+Alfa 0,5 мкг	МПКПО: B>A ВП: B<A

ПМО – постменопаузальная остеопения; Eti – этидронат; Alen – алендронат; Alfa – альфакальцидол; Ca – кальций; Calci – кальцитриол; ШБ – шейка бедра; ПО – поясничный отдел; ВП – вертебральные переломы; BALP – костный изофермент щелочной фосфатазы; NTX – N-телопептидоколлаген I типа; *этидронат ежедневно на протяжении 2 нед каждый месяц; **этидронат ежедневно на протяжении 2 нед в сочетании с кальцием (2000 мг) и альфакальциолом (0,5 мкг) на протяжении последующих 10 нед.

исследовании принимали участие 90 пациентов (57 женщин и 33 мужчин), которые были распределены на три группы. Группа А (n=30) принимала комбинацию альфакальцидола (1 мкг/сут) с алендронатом (70 мг/нед) и с кальцием (500 мг/сут), группа В (n=30) — альфакальцидол (1 мкг/сут) в сочетании с кальцием (500 мг/сут), группа С (n=30) — алендронат (70 мг/нед) в сочетании с кальцием (500 мг/сут) и витамином D (1000 МЕ/сут). Кроме МПК, измерялись также частота падений, переломов и эпизодов боли в спине. По завершению 2-летнего периода в группе А наблюдалось повышение МПК на 9,6% в LS в сравнении с изначальным. В группе В этот показатель составил 3,0%, в группе С — 5,4%. В группе А наблюдалось существенное повышение МПК в FN на 3,8% в сравнении с изначальным, в группе В МПК в FN вырос на 1,5%, в группе С — на 2,4%. Также проводилась оценка показателя невертебральных переломов методом подсчета числа пациентов, у которых был хотя бы один случай перелома. В группе А этот показатель составил 1, в группе В — 4, в группе С — 6. Если принимать во внимание все типы переломов, то комбинированная терапия продемонстрировала более высокую эффективность при сравнении с монотерапией альфакальциолом и комбинированной терапией алендронатом в сочетании с нативным витамином D. Также группа пациентов, применявших комбинацию алендроната с альфакальциолом, имела более низкие по-

казатели в частоте падений. После 24 мес 80% пациентов в группе А избавились от боли в спине, для групп В и С этот показатель составил 43 и 30% соответственно (p<0,003).

Также следует упомянуть о проспективном рандомизированном слепом исследовании, в котором принимали участие 197 пациентов с ПМОП [56]. В нем пациенты получали комбинированную терапию альфакальциолом в дозе 0,5 мкг в сочетании с алендронатом в дозе 10 мг/сут (группа А), либо альфакальцидол в дозе 0,5 мкг/сут (группа В), либо алендронат в дозе 10 мг/сут (группа С), либо кальций в дозе 500 мг/сут (группа D — контрольная группа) на протяжении 24 мес. Все пациенты групп А, В, С кроме стандартного лечения принимали кальций (500 мг/сут). Измерения МПК проводили с помощью двухфотонной рентген-абсорбциометрии в начале эксперимента и спустя 12 и 24 мес. Процент изменений МПК на уровне поясничного отдела и головки бедренной кости составил 6,4 и 5,0 в группе А, 1,7 и 1,2 — в группе В, 4,8 и 3,6 — в группе С и -1,4 и -6,0 — в группе D. Разница в изменениях МПК в группе пациентов, принимавших комбинированную терапию, и группах, принимавших альфакальцидол, алендронат, и в контрольной была существенной (p<0,05). При этом не зарегистрировано ни одного случая гиперкальциемии и гиперкальциемии.

Результаты исследования, в котором применялся алендронат и кальций, показали, что 9-месячное

применение алендроната (5 мг/сут) и кальцитриола в низких дозах (0,124 мкг/сут) было равным по эффективности сочетанию алендроната (5 мг/сут) с кальцием (500 мг/сут), если оценивать по МПК и уровню маркеров костного метаболизма [57]. Эти данные указывают на необходимость назначения пациентам алендроната в дозе от 5 до 10 мг и кальцитриола в дозе от 0,5 до 1,0 мкг для достижения оптимального эффекта.

Также проводились исследования относительно эффективности комбинации аналогов D-гормона и этидроната [58–60]. В одном из них принимали участие женщины в постменопаузальный период с хотя бы одним нетравматичным вертебральным переломом или низкой МПК, которым был назначен этидронат (400 мг/сут) или комбинированная терапия (цикл терапии этидронатом и кальцитриолом в дозе 0,5 мг/сут) [58]. Среднее статистически достоверное повышение МПК в люмбарном отделе позвоночника после 1 года терапии составило 5,2% в группе пациентов, применявших комбинированную терапию и 2,7% у пациентов, применявших этидронат ($p < 0,05$). МПК головки бедренной кости повысилась на 2% в группе, принимавшей комбинированную терапию, что существенно отличается от 0,4% снижения этого показателя при монотерапии этидронатом. Похожие результаты получены и в двух других исследованиях, в которых изучалась эффективность этих препаратов [59, 60].

На основании этих данных можно с уверенностью сделать вывод о том, что комбинированная терапия бисфосфонатами (преимущественно альфакальцидолом) и аналогами D-гормона более эффективна по сравнению с монотерапией в предотвращении потери костной ткани при ПМОП. В связи с недостаточностью данных не представляется возможным оценить разницу при комбинированном лечении и монотерапии в отношении частоты переломов. Подобные масштабные клинические исследования уже существуют для бисфосфонатов, включая алендронат, кроме того, они имеют значительную коммерческую перспективу [61, 62]. **Однако метаанализы рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность аналогов D-гормонов, продемонстрировали значительное снижение частоты вертебральных и невертебральных переломов при применении этих препаратов** [7, 8, 63]. Обобщение результатов существующих метааналитических исследований демонстрирует, что число пациентов, требующих лечения для избежания перелома на протяжении 2 лет применения аналогов D-гормона составило 94. Для алендроната этот показатель составил 72, для ризедроната — 96 и для ралоксифена — 99 [64]. Однако эта информация требует дальнейшего изучения и подтверждения в ходе других масштабных исследований и метаанализов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ D-ГОРМОНА И БИСФОСФОНАТОВ НА МПК И ПЕРЕЛОМЫ ПРИ ГКС-ОП

Хорошо известным является тот факт, что ГКС оказывают негативное воздействие на костную ткань посредством множества механизмов. Провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-12, фактор некроза опухоли- α) индуцируют резорбцию костной ткани и угнетают процессы ее восстановления [20, 65]. После первых 3 мес ГКС-терапии значительно повышается частота падений пациентов и невертебральных переломов. При этом частота падений и переломов стремительно возвращается на прежний уровень после прекращения ГКС-терапии.

Алендронат является препаратом с доказанной эффективностью для предотвращения ГКС-ОП и применяется в качестве терапии первой линии при этом заболевании [66, 67]. Также существует множество данных относительно эффективности альфакальцидола для поддержания костной массы при применении ГКС [68, 69] и в сравнении с нативным витамином D альфакальцидол значительно сокращает частоту вертебральных переломов [70]. Собранные данные подчеркивают необходимость проведения исследований, способных подтвердить эффективность применения аналогов D-гормона в комбинации с бисфосфонатами при лечении ГКС-ОП [70, 71]. С физиологической точки зрения предварительные исследования *in vitro* демонстрируют действенность альфакальцидола в отношении стабилизации абсорбции кальция, уровня ПТГ [72], кальцитриола [73–75], экспрессии генов рецепторов D-гормона [76, 77], провоспалительных цитокинов [21, 22] и регуляции иммуномодулирующих свойств специфических T-клеток, что может предотвратить утрату прочности костной ткани и мышечной силы индуцированной воспалением [19, 20, 78]. Также согласно современным данным аналоги D-гормона могут противодействовать разнообразным негативным эффектам ГКС-терапии [22, 68, 70, 79]. Кроме того, D-гормоны могут оказывать синергическое иммуномодулирующее действие в комбинации с иммуносупрессивной терапией, снижая дозу и, вместе с тем, токсичность циклоспоринов и ГКС без каких-либо изменений в эпизодах отторжения ткани, инфекции или смерти [80]. Также такая комбинация препаратов может быть использована для снижения риска падений у пациентов с ПМОП и ГКС-ОП [2].

Клиническая эффективность различных терапевтических схем, включая комбинированную терапию, изучалась в нескольких клинических исследованиях. В одном из них принимали участие 40 пациентов с ревматоидным артритом, которым был назначен преднизолон в высоких (>8 мг/сут) и низких (<8 мг/сут) дозах [81]. Обе группы пациентов в дополнение к стандартной терапии получали алендронат (10 мг/сут) либо комбинацию алендроната (10 мг/сут) и кальцитриола (0,5 мкг/сут). Спустя 12 мес проводилась оценка МПК, которая по-

казала, что во всех группах отмечалось повышение этого показателя. При этом наибольший рост МПК наблюдался в группе, применявшей комбинированную терапию по сравнению с теми, кто принимал только алендронат, особенно это касается пациентов, которым был назначен преднизолон в высоких дозах (поясничной отдел — 2,2 и 1,2%; шейка бедра — 2,1 и 1,2%; тело в среднем — 1,3 и 0,2% соответственно; $p < 0,05$).

Еще в одном исследовании принимали участие 149 пациентов (122 женщины и 27 мужчин) после трансплантации сердца [72]. Контрольную группу составили 27 пациентов, остальным был назначен алендронат (10 мг/сут) либо кальцитриол (0,5 мкг/сут). Изменения в позвоночной МПК составили 0,7%, в группе, принимавшей алендронат — 1,6%, у лиц, которым был назначен кальцитриол и 3,2% — в контрольной группе. У больных, которые впоследствии вошли в группу, принимавшей кальцитриол, этот показатель снизился только на 0,5%. Изменения в МПК шейки бедра составили 1,7% — для алендроната, 2,1% — для кальцитриола и — 6,2% — для контрольной группы. Уровень N-телопептида коллагена I типа (NTX) в моче на 34% у пациентов, применявших алендронат — на 26% у группы, принимавшей кальцитриол, и остался на прежнем уровне у контрольной группы. Через 6 мес у применявших кальцитриол, уровень ПТГ снизился, а у лиц, которым был назначен алендронат, повысился. Новые вертебральные переломы возникли у 6,8% участников, использующих в качестве терапии алендронат, для кальцитриола этот показатель составил 3,6%, для контрольной группы — 13,6%.

Пилотное исследование показало, что люди с сердечными трансплантатами, получавшие ГКС/циклоsporиновую терапию в комплексе с бисфосфонатами и аналогами D-гормона (группа А) имели значительно лучшие показатели в отношении утраты костной массы, чем те, применявшие кальций и витамин D (группа В). Спустя 12 мес после трансплантации показатели утраты костной ткани в поясничном отделе для группы А оставались на начальном уровне, в то время как у группы В наблюдалось значительное снижение МПК в этом отделе позвоночника ($0,2 \pm 0,9\%$ и $6,8 \pm 1,0\%$ соответственно; $p < 0,0001$). Похожие результаты отмечались и в отношении шейки бедра: в группе А МПК снизился на $2,7 \pm 1,4\%$, в группе В этот показатель снизился на $10,6 \pm 1,1\%$ ($p < 0,0001$). Кроме того, в группе А наблюдалось только 3 случая вертебрального перелома у 2 пациентов, в то время как в группе В было зарегистрировано 30 случаев у 17 пациентов [75]. Также в ходе подобного исследования показано, что комбинированная терапия с применением бисфосфонатов и аналогов D-гормона может предоставить дополнительные преимущества относительно снижения уровня маркеров костной резорбции после трансплантации почек в сравнении с монотерапией кальцитриолом [82]. В этом исследовании пациенты с почечными трансплантатами были случайным образом распределены

на две группы. Группе А был назначен алендронат (10 мг/сут), кальцитриол (0,5 мкг/сут) и кальция карбонат (500 мг/сут), группе В — кальцитриол (0,5 мкг/сут) и кальция карбонат (500 мг/сут). После годичного мониторинга выявлено значительное снижение маркеров костного метаболизма в моче и плазме крови в группе А, в то время как в группе В снижение этих показателей было недостоверным. МПК в позвоночнике ($+5,0 \pm 4,4\%$), в шейке бедра ($+4,5 \pm 4,9\%$) и в бедре в общем ($+3,9 \pm 2,8\%$) достоверно повысилась только в группе А. Однако в группе В не выявлено тенденции к последующей утрате костной массы.

В заключение следует добавить, что с учетом ограниченных данных комбинация алендроната с аналогами D-гормона остается перспективным методом предупреждения утраты костной массы у пациентов, находящихся на ГКС-терапии и/или неконтролируемым развитием базового заболевания, или после трансплантации органов. Однако для того чтобы ввести такую комбинированную терапию, требуется проведение дополнительных длительных высококачественных мультифакторных клинических исследований.

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСФОСФОНАТОВ, АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА, КАЛЬЦИТРИОЛА И НАТИВНОГО ВИТАМИНА D

Применение витамина D и кальция необходимо для восполнения дефицита витамина D у женщин в постменопаузальный период, в то время как применение бисфосфонатов необходимо для предупреждения гипокальциемии. Исходя из этого, витамин D должен быть базовой пищевой добавкой, а не служить основой для комбинированной терапии. **Однако аналоги D-гормона, включая альфакальцидол, продемонстрировали свою синергичную эффективность в комбинации с бисфосфонатами у пациентов с достаточным уровнем витамина D.**

В одном из доклинических исследований проводился анализ относительной эффективности альфакальцидола и нативного витамина D относительно качества костной ткани. В этом исследовании изучалась механическая плотность бедренной кости 8-месячных крыс после овариэктомии с помощью специального теста на изгиб в трех точках и плотность вертебральных костей с помощью компрессионного теста. **Результаты показали, что альфакальцидол повышал МПК значительно больше, чем витамин D, при этом оба препарата в одинаковой мере влияли на резорбцию кальция.**

Недавно опубликованный метаанализ, в котором изучалась эффективность нативного витамина D в комбинации с аналогами D-гормона на частоту падений пациентов пожилого возраста, подтвердил эффективность витамина D в сравнении с кальцием и плацебо [83]. Основываясь на резуль-

татах 5 проспективних рандомизованих контрольованих дослідженнях виявлено 22% зниження відносного ризику падіння (ОР 0,78; 95% ДІ 0,64–1,06). С допомогою субгрупового аналізу 3 досліджень, в яких приймали участь 613 пацієнтів, проходивших курс лікування холекальциферолом, підсчитано відносний ризик падіння, який склав 0,83 (95% ДІ 0,65–1,06). В отличие від цих результатів, в інших дослідженнях, в яких приймали участь 626 пацієнтів, проходивших курс лікування аналогами D-гормона, відносний ризик був значущим (ОР 0,71, 95% ДІ 0,55–0,92). Однак варто згадати, що більшість пацієнтів, яким був призначено нативний вітамін D, мали дефіцит цього вітаміну в організмі, в той час як пацієнти групи, що приймали аналог D-гормона, мали нормальні показники вітаміну D в плазмі крові, що знизить цінність отриманих даних.

Результати досліджень, в яких застосовували нативний вітамін D з/без кальцію, показують, що значущим число людей похилого віку з остеопорозом навіть з нормальним рівнем вітаміну D в плазмі крові (>10–20 нг/мл), але з низьким рівнем кліренсу креатиніну (<65 мл/хв) не здатні синтезувати активну форму гормону. В цьому контексті слід підкреслити, що саме рівень кальцитриолу, а не кальцидіолу в плазмі крові сильно асоційований з когнітивною функцією у жінок похилого віку. В свою чергу, знижена когнітивна функція, як відомо, сприяє підвищенню частоти падіння у пацієнтів [84]. Наблюдається ефект аналогів D-гормона в відношенні зменшення числа падіння і переломів частково можна пояснити підвищенням експресії своїх рецепторів і позитивним впливом на кісткову, м'язову тканину і головний мозок.

Індивідуальна і порівняльна ефективність нативного вітаміну D і аналогів D-гормона при остеопорозі до сих пор широко обговорюється. Позитивні ефекти вітаміну D і кальцію спостерігалися у пацієнтів з дефіцитом цього вітаміну, в той час як доказові дані, що підтверджують ефективність аналогів D-гормона, мають обмежену кількість і є суперечливими. В одному з недавніх рандомизованих контрольованих подвійних сліпих досліджень, в якому люди похилого віку старше 80 років приймали одноразову пероральну дозу або внутрим'язову ін'єкцію 300 000 МЕ нативного вітаміну D на протязі 6 років, не виявлено позитивних змін в відношенні частоти падіння і неverteбральних переломів [85, 86]. В іншому дослідженні, в якому 3322 жінки похилого віку старше 70 років з хоча б одним фактором ризику в відношенні перелома бедра приймали вітамін D (800 МЕ/сут) в поєднанні з кальцієм (1 г/сут), не виявлено різниці в частоті переломів бедра і падіння порівняно з контрольованою групою [87]. Ще одне рандомизоване сліпе дослідження, в якому 5292 жінки

і чоловіки з остеопорозом приймали вітамін D (800 МЕ/сут) і/або кальцій (1 мг/сут), продемонструвало аналогічні результати [88].

Недавнє порівняльне метааналітичне дослідження показало, що альфакальцидол або кальцитриол демонструють кращі результати відносно попередження втрати вертебральної кісткової маси і вертебральних і неverteбральних переломів порівняно з нативним вітаміном D при ПМОП [8]. Результати оцінювалися з допомогою порівняння різниці частоти (РЧ) переломів і МПК бедра в експериментальній і контрольованій групі. При цьому порівняння РЧ переломів для аналогів D-гормона або нативного вітаміну D показало, що альфакальцидол і кальцитриол мають значущо більше переваг в відношенні попередження переломів: РЧ=10% (95% ДІ 2–17) в порівнянні з РЧ=2% (95% ДІ 1–3) відповідно, що статистично значущо міжкласовою різницею (ANOVA — 1; p<0,0001). Аналіз частоти вертебральних і неverteбральних переломів свідчить про те, що цей показник відрізнявся в двох групах з кращими характеристиками у пацієнтів, що приймали аналог D-гормона (13,4%; 95% ДІ 7,7–19,8 і 6%; 95% ДІ 1–12 відповідно).

БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБІНОВАНОГО ПРИМЕНЕННЯ БІСФОСФОНАТІВ С АНАЛОГАМИ D-ГОРМОНА

В 3 доклінічних дослідженнях, в яких проводився аналіз ефективності і безпеки комбінації алендронату з альфакальциолом [30], ризендронату з кальцитриолом [29] і етидронату з альфакальциолом [38], доведено, що додавання бісфосфонатів сприяло зменшенню ризику розвитку гіперкальціємії навіть в разі застосування аналогів D-гормона в високих дозах [29, 38]. Ці дані підтвердились і при використанні моделі аутоімунного енцефаломієліта, в якій аналог D-гормона в високих дозах застосовували в поєднанні з алендронатом без значущого підвищення рівня кальцію в плазмі крові [89].

Також декілька попередніх порівняльних мультифакторних досліджень були направлені на вивчення профілю безпеки алендронату і комбінації цього препарату з кальцитриолом або альфакальциолом [53, 56]. Frediani і співавтори [53] повідомили про оптимістичні результати цих досліджень. Рівень кальцію не продемонстрував сильних змін в чотирьох експериментальних групах (500 мг кальцію, 10 мг алендронату, 0,5 мкг кальцитриолу або 10 мг алендронату в поєднанні з 0,5 мкг кальцитриолу в сутки) на протязі 2-річного циклу терапії. Суточні рівні кальцію в сечі були значущо підвищені після 3-місячної терапії кальцитриолом, значущо зменшені при застосуванні алендронату і залишалися стабільними при застосуванні комбінованої терапії. Рівень гідроксипроліну в сечі значущо знизився у пацієнтів груп, що застосовували алендронат і комбінований

ную терапію, без суттєвої різниці між цими групами. Підвищення концентрації кальцію в сечі, індуковане кальцитриолом, пов'язано з підвищенням кишечної абсорбції кальція, а не з ускоренням остеокластної реабсорбції. В період від 1 до 3 міс у пацієнтів, проходивших курс терапії алендронатом, рівень концентрації кальцію в сечі був достовірно нижче, що пов'язано з антиостеокластним ефектом. При застосуванні комбінованої терапії стабільність концентрації кальцію порівняно з початковими показателями можна пояснити встановленням балансу між редукцією остеокластної реабсорбції та підвищенням кишечної абсорбції кальція. Всього встановлено 13 випадків болю в області живота: 8 — при терапії кальцієм, 3 — при лікуванні алендронатом в поєднанні з кальцитриолом і 2 випадки в групі пацієнтів, застосовували алендронат. Ones і Schacht в дослідженні безпеки комбінованої терапії альфакальцидолом і алендронатом не спостерігали ні одного випадку гіперкальціємії та гіперкальціємії [56].

В закриття слід додати, що частота епізодів гіперкальціємії, індукованих аналогами D-гормона, суттєво зменшується в результаті додавання в схему лікування бисфосфонатів. **Також частота побічних ефектів алендроната, особливо гастроінтестинальних побічних ефектів, суттєво зменшуються при поєднанні введення аналогів D-гормона** [53, 56]. С іншої сторони, часто обговорювані віддалені побічні ефекти бисфосфонатів (знижена мінералізація та зменшена здатність до відновлення після мікро- та макроповреджень) можуть бути згладжені додатковим застосуванням аналогів D-гормонів [28–30, 37]. Що стосується клінічних аспектів такого інноваційного підходу, потрібні подальші тривалі підтверджуючі дослідження для того, щоб чітко визначити всі ризики та користь комбінованої терапії порівняно з монотерапією.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Основним напрямком розвитку оптимальної терапії, націленої на запобігання переломам, є підвищення міцності та маси кісткової тканини та зменшення частоти падінь без шкоди для пацієнта. В ході доклінічних та клінічних досліджень, в яких оцінювали рівень маркерів кісткового метаболізму, МПК та частоти переломів при застосуванні різних препаратів, доведено суттєве переважання комбінованої терапії аналогами D-гормона в поєднанні з бисфосфонатами порівняно з монотерапією в результаті синергічного механізму дії. Таке взаємодоповнювальне діє сполучення заключається в комплексній активності цих препаратів в стосунку до м'язово-скелетної, імунної та нервової системи, так і в здатності оптимально впливати на остеобластний/остеокластний баланс посередством різних механізмів. Крім того, в непрямих та прямих порівняльних дослідженнях анало-

гів D-гормона мали більш позитивний вплив на частоту переломів порівняно з нативним вітаміном D. Ці дані свідчать про те, що цей вид фармакотерапії є дуже цінною альтернативою при лікуванні остеопорозу.

Також в даний момент не виявлено негативних аспектів взаємодії цих препаратів, в той час як при застосуванні комбінованої терапії в дослідженнях спостерігалося суттєве скорочення епізодів гіперкальціємії.

Список літератури знаходиться в редакції.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ОСТЕОПОРОЗУ: БІСФОСФОНАТИ Й АНАЛОГИ ГОРМОНУ ВІТАМІНУ D

E. Schacht, L. Dukas, F. Richy

Резюме. Упродовж останніх років активно розробляються високоефективні фармакологічні методи лікування остеопорозу (бисфосфонати, селективні модулятори естрогенових рецепторів стронцію ранелат, паратиреоїдний гормон), що значно доповнило стратегію і тактику ведення пацієнтів із цим захворюванням. Проте переваги і недоліки комбінованої терапії остеотропними препаратами та/чи вітаміном D і кальцієм залишаються не до кінця з'ясованими. З іншого боку, аналоги гормону вітаміну D кальцитриол і альфакальцидол багаторазово підтверджували свою ефективність як альтернативи нативному вітаміну D. Крім того, постійно збільшується доказова база щодо доклінічної та клінічної ефективності комбінації бисфосфонатів із кальцитриолом або з альфакальцидолом при лікуванні первинного і вторинного остеопорозу. Наш об'ємний огляд літератури щодо клінічних і доклінічних досліджень має на меті наочно продемонструвати абсолютні й відносні переваги цих терапевтичних підходів. Аналіз даних щодо постменопаузального остеопорозу, проведений нами, показує значні клінічні поліпшення у відповідь на комбіновану терапію порівняно з монотерапією цього захворювання. Також на основі результатів останніх досліджень можна зробити висновок, що терапія алендронатом в дозі 10 мг/добу або тижнева доза алендронату 70 мг у комбінації з альфакальцидолом у дозі 0,5–1,0 мкг/добу має значні переваги порівняно з іншими варіантами лікування, коли встановлено маркери резорбції кісткової тканини та її щільність. Така синергічна дія алендронату й активного метаболіту вітаміну D₃ — альфакальцидолу, пояснюється комплексною дією останнього на імунну, нервову і м'язово-скелетну систему. Серйозних побічних ефектів при застосуванні цієї комбінації препаратів не виявлено, при цьому спостерігалось значне скорочення епізодів гіперкальціємії порівняно з монотерапією високими дозами вітаміну D, кальцитриолом або альфакальцидолом. Ґрунтуючись на цих даних, при комбінованій терапії бисфосфонатом і активними метаболітами вітаміну D₃ доцільним є зменшення кількості

періодичних оглядів відносно гіперкальцемії, що має істотно поліпшити комплаєнс пацієнтів. Проте для того щоб до кінця зважити усі «за» і «проти» цього виду терапії, потрібні додаткові дані тривалих порівняльних мультифакторних досліджень.

Ключові слова: остеопороз, бисфосфонати, вітамін D, аналоги D-гормону.

COMBINED THERAPIES IN OSTEOPOROSIS: BISPHOSPHONATES AND VITAMIN D-HORMONE ANALOGS

E. Schacht, L. Dukas, F. Richy

Summary. During the last two decades, the development of new, highly effective therapeutics (e.g. bisphosphonates, SERMs, strontium ranelate and PTH) has significantly extended the spectrum of osteoporosis therapy. However, the interest of combining bone-active agents and/or Vitamin D and calcium is still being debated, and is restricted to a very marginal set of compounds (Alendronate and native Vitamin D). On the other hand, Vitamin D-hormone analogs, calcitriol, and alfacalcidol, have repeatedly demonstrated their effectiveness in being valuable alternatives compared to native Vitamin D in this setting. A growing amount of data documents the pre-clinical and clinical efficacies of combinations of bisphosphonates with calcitriol, or with alfacalcidol in primary and secondary osteoporosis. This exhaustive review of the available animal and clinical data aimed at comparing the theoretical with demonstrat-

ed absolute and relative benefits of those therapeutic approaches. Most of the pre-clinical and clinical data in PMOP suggest significant, clinical improvements in response to combination therapies versus monotherapies in postmenopausal osteoporosis. As a investigated by most of the currently available trials, a daily dose of alendronate 10 mg or a weekly dose of Alendronate 70 mg plus alfacalcidol 0.5–1.0 µg daily plus alfacalcidol 0.5 µg seems to surpass other combinations when BMD and bone metabolism markers are considered. A synergy with bisphosphonates in reducing the fracture episodes may be in the pleiotropic effects of D-hormone analogs on musculoskeletal, immunological and neurological systems. Negative interactions between both drugs have not yet been reported, while a reduction of hypercalcaemia episodes has been noted in combination therapies, as compared to monotherapies involving high doses of Vitamin D, calcitriol, or alfacalcidol. Based on the possible reduction of periodic safety checks of calcemia, an improved compliance could then be expected, which would, in turn, generate a better end result. However, to document this, long-term, high quality comparative studies with factorial designs are needed to determine which role this alternative should play in the management of postmenopausal, male, and glucocorticoid-induced osteoporosis.

Key words: Osteoporosis, Bisphosphonates, Vitamin D, D-hormone Analogs.

□

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Novo Nordisk інвестує 1 млрд датських крон в новий завод

По матеріалам www.novonordisk.com/classic.cnb.com

Датська біофармацевтична компанія Novo Nordisk A/S объявила 22 июня о том, что планирует инвестировать около 1 млрд датских крон (134 млн евро) в создание нового завода в Калундборге (Дания) для производства биофармацевтических препаратов, таких как средства для лечения гемофилии, гормон роста, и других лекарственных средств, которые компания выпускает или намерена выпустить. На данном предприятии планируется создать 120–150 новых рабочих мест в течение ближайших трех лет. Планы по созданию фармацевтического завода в Калундборге начали обсуждать в июне 2010 г. и окончательно утвердили на прошлой неделе.

«Нам необходимо расширить производственные мощности компании с целью удовлетворения растущего спроса на продукты, которые в настоящее время представлены на фармацевтическом рынке, а также быть готовыми к выпуску новых препаратов для лечения гемофилии», — отметил Пер Валсторп (Per Valstorp), старший вице-президент компании.

Благодаря мощностям нового предприятия будет осуществляться разработка, лиофилизация, фасовка и упаковка целого спектра биопрепара-

тов компании, в том числе NovoSeven®/НовоСе́вен® (фактор свертывания крови VIIa) для лечения гемофилии, Norditropin®/Нордитропин® (препарат гормона роста) и GlucaGen®/ГлюкаГен® (глюкагон).

П. Валсторп обратил внимание на то, что у компании уже есть аналогичное производство в Гентофте (Дания), благодаря чему накоплен богатый опыт производства биопрепаратов в этой стране. «Поэтому не вызывает сомнения тот факт, что новый завод должен быть размещен в Дании», — отметил он.

В 2013 г. в эксплуатацию планируется ввести упаковочный цех. Введение в эксплуатацию других объектов, на что потребуется больше времени, запланировано на 2015 г.

Уряд планує затвердити Державну програму щодо розробки вітчизняних ліків

За матеріалами www.kmu.gov.ua

Під час засідання Кабінету Міністрів України 22 червня 2011 р. Прем'єр-міністр України Микола Азаров, уже незабаром уряд затвердить Державну цільову науково-технічну програму щодо розробки новітніх технологій та створення вітчизняних лікарських засобів на 2011–2015 рр. Це дасть змогу налагодити випуск достатньої кількості якісних вітчизняних лікарських та імунобіологічних препаратів, вакцин тощо за доступними цінами.