

J.D. Ringe<sup>1</sup>  
P. Farahmand<sup>1</sup>  
E. Schacht<sup>2</sup>  
A. Rozehnal<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medical Clinic 4, Leverkusen  
Clinic (University of Cologne),  
Leverkusen, Germany  
(Германия)

<sup>2</sup>ZORG, Zurich Остеопороз  
Research Group, Zurich,  
Switzerland (Швейцария)

<sup>3</sup>idv Data Analysis and Study  
Planning, Gauting, Germany  
(Германия)

## БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АЛЕНДРОНАТОМ И АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛОМ В СРАВНЕНИИ С ПРИЕМОМ КОМБИНАЦИИ АЛЕНДРОНАТА И ВИТАМИНА D ИЛИ ТОЛЬКО АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ИЛИ МУЖСКОМ ОСТЕОПОРОЗЕ (ИССЛЕДОВАНИЕ ААС)\*

### Ключевые слова:

альфакальцидол,  
алендронат, витамин D,  
постменопаузальный  
остеопороз, мужской  
остеопороз.

**Резюме.** Комбинированная терапия алендроновой кислотой и альфакальцидолом в лечении установленного остеопороза оказывает синергичный позитивный эффект на качество костной ткани, уровень риска падений и переломов. Цель данного исследования (Alfacalcidol Alendronate Combined — ААС) — сравнение эффективности и безопасности у пациентов с установленным постменопаузальным или мужским остеопорозом комбинаций: алендроновая кислота 70 мг/нед и альфакальцидол 1 мкг/сут, алендроновая кислота 70 мг/нед и витамин D 1000 МЕ, монотерапия альфакальцидолом 1 мкг/сут. В исследовании участвовали 90 пациентов, распределенных в три группы: группа А (n=30) — монотерапия альфакальцидолом 1 мкг/сут + 500 мг Са, группа В (n=30) — 70 мг алендроновой кислоты в неделю + 1000 мг Са + 1000 МЕ витамина D в сутки, группа С (n=30) — альфакальцидол 1 мкг/сут + 70 мг алендроновой кислоты в неделю + 500 мг Са в сутки). Длительность наблюдения — 24 мес. Анализировали минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в области поясничного отдела позвоночника и общую плотность бедренной кости в начале исследования, через 12 и 24 мес. Результаты изменения МПКТ в области поясницы и области бедра были наилучшими в группе С (на 3,0 и 1,5% в группе А, на 5,4 и 2,4% — в группе В, на 9,6 и 3,8% — в группе С соответственно). Наиболее эффективной достоверно была комбинация альфакальцидол + алендроновая кислота (оба теста: MW >0,71; CI-LB >0,64; p<0,001). Через 2 года в группе С число новых вертебральных и невертебральных переломов было наиболее низким в сравнении с группами А и В. Сравнение группы С с объединенными группами А и В и с каждой отдельной группой продемонстрировало относительно низкий показатель переломов для комбинации алендроната и альфакальцидола. Также при применении комбинации алендроната и альфакальцидола наблюдался более низкий показатель падений по сравнению с приемом алендроната + витамина D и сходный с монотерапией альфакальцидолом. У 80% пациентов группы алендронат + альфакальцидол при оценке через 24 мес отсутствовала боль в спине, что также было достоверно наилучшим показателем. Кроме того комбинация алендроновая кислота + альфакальцидол продемонстрировала наиболее быстрое наступление анальгетического эффекта в сравнении с другими группами. В целом побочные эффекты во всех группах были слабыми. Гиперкальциемия не наблюдалась. Комбинированная терапия алендронатом и альфакальцидолом продемонстрировала более высокую эффективность в отношении МПКТ, общего показателя переломов и падений, а также боли в спине по сравнению с применением алендроната в комбинации с витамином D в чистом виде или только альфакальцидола. Профили общей безопасности трех групп данного исследования не различались.

\*Материал предоставлен ООО «ТЕВА УКРАИНА».

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что при других серьезных хронических заболеваниях (например гипертензия, ишемическая болезнь сердца, болезнь Паркинсона, рак) применение комбинаций различных препаратов для улучшения терапевтических результатов и снижения риска возникновения нежелательных явлений является правилом, при остеопорозе стратегии комбинированной терапии отсутствуют. Одной из причин подобного отсутствия данных и опыта, возможно, является длительность и высокие затраты на проведение исследований антиостеопоротических средств для установления эффективности в отношении снижения риска переломов.

Однако проведено большое количество пилотных исследований, доказавших значительное дополнительное воздействие на минеральную плотность костной ткани (МПКТ), но в целом данным исследованиям не хватало статистической мощности, чтобы подтвердить эффективность определенных комбинаций в отношении уменьшения количества переломов. Наиболее многообещающими комбинациями в прошлом являлись одно-временное или прерывистое применение антирезорбтивных и анаболических препаратов, то есть гормонозаместительная терапия + флуорид [1–3], бисфосфонаты + флуорид [4–7] или ралоксифен + флуорид [8]. Успешность комбинированной терапии определенно связана со значительными различиями в механизме действия соответствующих монотерапий. Однако было продемонстрировано, что сильный антирезорбтивный бисфосфонат может ослабить, по крайней мере частично, анаболический эффект терипаратида [9, 10].

Одновременный прием витамина D в чистом виде и кальция с другими специфическими препаратами считается базисной терапией или пищевой добавкой, но не комбинированной терапией с различными сильными лекарствами. Несколько исследований продемонстрировали, что активный D-гормон кальцитриол или его аналог и эффективное пролекарство альфакальцидол [11] являются интересными составляющими для комбинированной терапии с антирезорбтивными препаратами, такими как кальцитонин и бисфосфонаты [12–14]. Позитивное действие может объясняться быстрым и сильным уменьшением повышенного ремоделирования кости, например при приеме алендроната, и абсолютно другим и плейотропным воздействием альфакальцидола на абсорбцию кальция, снижение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), минерализацию, ремоделирование кости, функционирование мышц и риск падений [1–16].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования состояла в сравнении эффективности и безопасности применения алендроната и альфакальцидола в комбинации с приемом либо только альфакальцидола, либо алендроната вместе с витамином D в чистом виде

у пациентов с установленным постменопаузальным или мужским остеопорозом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 90 пациентов, которые были распределены на три группы и получали либо 1 мкг альфакальцидола в сутки + 500 мг кальция (группа А, n=30), либо 70 мг алендроната в неделю + 1000 мг кальция + 1000 МЕ витамина D в сутки (группа В, n=30) или 1 мкг альфакальцидола в сутки + 70 мг алендроната в неделю + 500 мг кальция в сутки (группа С, n=30).

Критерии включения:

- Установленный постменопаузальный или мужской остеопороз.
- Отсутствие вторичного остеопороза.
- Т-показатель МПКТ  $L_{1-4} - L_{4-7} < 3,0$ .
- Т-показатель МПКТ в области бедра  $< 2,5$ .
- Один или более серьезных вертебральных перелом.
- Отсутствие применения бисфосфонатов, флуорида или ПТГ в течение последних 6 мес.

Основными показателями данного исследования являлись изменения показателя МПКТ в области поясницы (в целом  $L_{1-4} - L_{4-7}$ ) и среднего показателя МПКТ проксимального отдела обоих бедренных костей («суммарное бедро»). МПКТ измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (LUNAR Prodigy, GE, США) в начале исследования, а затем — через 12 и 24 мес.

Дополнительные показатели включали количество пациентов с новыми переломами (вертебральными, невертебральными, общие), количество падений во время вмешательства, изменения в среднем показателе боли в спине (BPS), показателя обезболивающего лечения (ATS) и показателя выполнения гимнастических упражнений (EGS). Последний показатель описывал возможность отдельного пациента самостоятельно выполнять гимнастические упражнения или участвовать в активных гимнастических программах. В табл. 1 представлены три показателя, используемые в данном исследовании.

Таблица 1

Описание показателей, используемых в данном исследовании

BPS	0 = отсутствие боли 1 = слабая боль 2 = умеренная боль 3 = сильная боль
ATS	0 = отсутствие приема обезболивающих препаратов 1 = нерегулярный прием 2 = ежедневное применение неопиоидных анальгетиков 3 = ежедневное применение опиоидных средств или опиоидных средств + неопиоидных средств
EGS	0 = отсутствие 1 = нерегулярные, небольшое количество 2 = ежедневная слабая программа 3 = интенсивная программа упражнений

Оценка серьезных переломов позвоночника проводилась с использованием исходного бокового рентгенологического снимка грудного и пояс-

ничного отделов позвоночника. Повторные переломы оценивались радиологом, который не имел данных о препаратах, принимаемых пациентами. Вертебральный перелом диагностировался в случае, если передняя или средняя высота позвонка уменьшалась как минимум на 20%. Невертебральные переломы и падения регистрировались в соответствии с результатами опроса пациентов через 0; 12 и 24 мес.

Для установления основного диагноза и наблюдения за безопасностью пациента проводились анализы для определения уровня Са, Р, щелочной фосфатазы, креатинина, мочево́й кислоты, гамма-глутамил-трансферазы, общий анализ крови и Са, Р и креатинина в суточной моче в начале исследования и затем через 12 и 24 мес. Клинические значимые изменения и сообщения пациентов о побочных эффектах фиксировались в качестве нежелательных или тяжелых нежелательных явлений.

### СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Цель основного анализа заключалась в демонстрации превосходства комбинации над другими препаратами в отношении эффективности. Анализы в отношении непрерывных и квазинепрерывных величин, а также в отношении шкал с установленными категориями, основаны на устойчивом непараметрическом критерии Вилкоксона — Манна — Уитни (WMW), предоставляя значения р, оценке превосходства Манна — Уитни (MW) и доверительных интервалах. Учитывая, что наша цель состояла в исследовании комбинации, мы решили начать с теста WMW для сравнения группы С и объединенных групп А и В. Это тест Fligner и Wolfe [17]. Он очень эффективен, поскольку пациенты всех трех групп объединяются в одном анализе в соответствии с основной целью исследования.

Кроме этого, при необходимости проанализировать несколько переменных использовано многомерное обобщение теста WMW, который в качестве направляющего теста является мощным глобальным одновременным анализом всех переменных, если их большинство демонстрирует превосходство [18–20].

Все методы (в качестве оценки величины эффекта) включали оценку превосходства MW, демонстрируя вероятность того, что случайным образом отобранный пациент анализируемой группы имеет лучшие результаты, чем случайным образом отобранный пациент группы сравнения. В ходе этих оценок использовались следующие сравнительные показатели [21]:

- MW=0,50 — равенство
- MW=0,56 — незначительное превосходство
- MW=0,64 — умеренное превосходство
- MW=0,71 — значительное превосходство

Все анализы в отношении эффективности являлись односторонними в отношении превосходства, их результаты указаны с соответствующим 97,5% нижним пределом доверительного интервала (CI-LB).

Для корректирования начальной неоднородности нами использован критерий Кокса — Мантеля в рамках объединения Кохрана — Мантеля — Хензеля. Различные категории исходного критерия, демонстрирующие различия групп, использовались в качестве страт, критерием эффективности через 24 мес являлся Т-показатель. Критерий Кокса — Мантеля предоставил показатели отношения шансов, которые в данном случае рассматривались как обобщенные отношения шансов, поскольку мы имели дело с непрерывными данными, а не с данными в двоичной форме.

Все статистические анализы проводились с применением утвержденного пакета программ TESTIMATE.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализы исходной однородности продемонстрировали, что исходный Т-показатель поясничного отдела позвоночника был существенно ниже в группе С, чем в группе А (MW=0,3444). Чтобы компенсировать это различие, было рассчитано скорректированное значение МПКТ через 2 года. Данные подтвердили результаты нескорректированного анализа, описанного ниже. Три группы были надлежащим образом сопоставимы в отношении пола, среднего возраста, роста, массы тела, исходного среднего значения МПКТ в области поясницы и бедра, преобладающих показателей падений, вертебральных и невертебральных переломов (табл. 2).

Таблица 2

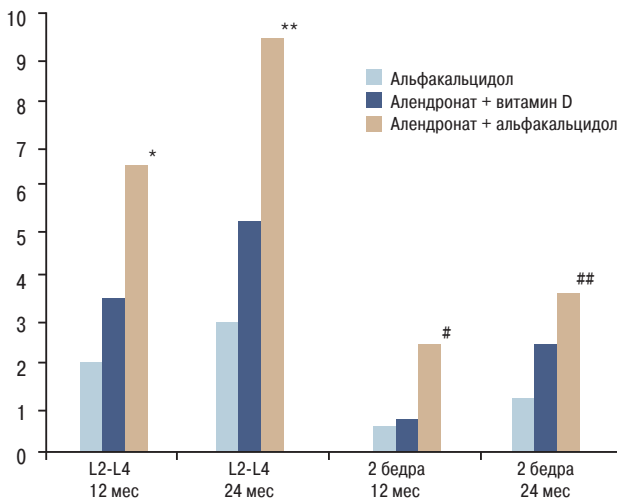
Исходные характеристики группы пациентов, начавших проходить лечение

Показатель	Альфакальцидол	Алендронат + витамин D	Алендронат + альфакальцидол
<b>Демографические данные</b>			
Пол			
Мужской	11/36,7%	11/36,7%	11/36,7%
Женский	19/63,3%	19/63,3%	19/63,3%
Возраст, лет (средний/SD)	66,4/9,51	65,7/9,44	65,9/7,63
Рост (см) (средний/SD)	168,3/9,15	167,1/8,98	166,4/9,03
Вес (кг) (средний/SD)	69,6/7,93	68,0/8,93	68,2/9,66
<b>Падения и переломы</b>			
Падения (средний/SD)	0,7/0,78	0,9/0,94	0,8/0,77
Вертебральные переломы (средний/SD)	3,1/1,57	3,0/1,55	3,1/1,60
Невертебральные переломы (средний/SD)	1,8/1,18	1,9/1,28	2,0/1,13
<b>МПКТ</b>			
Т-показатель в области поясницы (средний/SD)	-3,65/0,390	-3,68/0,484	-3,87/0,406
Т-показатель в области бедра (средний/SD)	-2,93/0,374	-3,06/0,346	-3,03/0,404

В ходе двухгодичного исследования мы наблюдали описательно значимое повышение показателя МПКТ в области поясницы — на 3,0% в группе А по сравнению с исходным уровнем, на 5,4% — в группе В и на 9,6% — в группе С соответственно (рис. 1). Комбинированная терапия алендронатом

и альфакальцидолом продемонстрировала значительное превосходство по сравнению с применением альфакальцидола (MW=0,9322; CI-LB=0,7740;  $p < 0,0001$ ) и приемом алендроната и витамина D (MW=0,8511; CI-LB=0,6959;  $p < 0,0001$ ). Также нами отмечено медианное повышение показателя МПКТ в области шейки бедра на 1,5% в группе А, на 2,4% — в группе В и на 3,8% — в группе С соответственно. Превосходство комбинированной терапии алендронатом и альфакальцидолом над приемом альфакальцидола (MW=0,9228; CI-LB=0,7663;  $p < 0,0001$ ) и над применением алендроната и витамина D (MW=0,7578; CI-LB=0,6082;  $p = 0,0002$ ) было значимым (см. рис. 1).

Для сравнения частоты ответов мы выявили: изменение показателя МПКТ в области поясницы:  $< 0\%$  — отсутствие ответа,  $0-3,5\%$  — умеренный ответ,  $> 3,5\%$  — значительный ответ. Соответствующая пороговая величина для МПКТ в области бедра составила  $< 0\%$ ;  $0-2,0\%$  и  $> 2,0\%$ .



Значительное превосходство алендроната и альфакальцидола над алендронатом и витамином D  
 $*p < 0,0002$   
 $**p < 0,0001$   
 $#p < 0,0016$   
 $##p < 0,0002$   
 Статистически значимое с описательной точки зрения

Рис. 1. Средние изменения МПКТ

В табл. 3 четко продемонстрирована наивысшая частота ответов для комбинированной терапии альфакальцидолом и алендронатом.

Таблица 3  
 Количество пациентов, ответивших на лечение по группам и областям измерения МПКТ через 24 мес

Показатель	Область измерения МПКТ		
	Отсутствие ответа	Умеренный ответ	Значительный ответ
L <sub>11</sub> -L <sub>12</sub>	—	—	—
Альфакальцидол	1	17	12
Алендронат + витамин D	0	7	23
Алендронат + альфакальцидол	1	0	29
«Суммарное бедро»	—	—	—
Альфакальцидол	1	23	6
Алендронат + витамин D	2	10	18
Алендронат + альфакальцидол	1	1	28

В течение 2 лет в группе А зафиксировано 5 вертебральных переломов, в группе В — 4 вертебраль-

ных перелома и в группе С — 1 вертебральный перелом. В течение 2 лет в группе А было зафиксировано 4 невертебральных перелома, в группе В — 6 невертебральных переломов и в группе С — 1 невертебральный перелом. Данные о переломах указывают на превосходство приема комбинации альфакальцидола и алендроната по сравнению с применением только альфакальцидола или приемом алендроната в комбинации с витамином D. При рассмотрении каждого типа перелома отдельно, результаты теста Fligner — Wolfe указали на незначительное превосходство в группе комбинированного приема альфакальцидола и алендроната. В табл. 4 показано общее количество новых переломов (вертебральных и невертебральных), наблюдаемых в трех группах лечения. Значительное превосходство продемонстрировано в группе комбинированной терапии (альфакальцидол и алендронат) по сравнению с другими группами (рис. 2). Результаты статистических анализов представлены в табл. 5.

Таблица 4  
 Пациенты с новыми вертебральными и невертебральными переломами

Период	Альфакальцидол	Алендронат + витамин D	Алендронат + альфакальцидол
1-й год	6	6	1
2-й год	3	4	1
2 года	9	10	2

Односторонний тест Fligner — Wolfe в отношении превосходства: алендронат + альфакальцидол значительно превосходит алендронат + витамин D и применение только альфакальцидола.

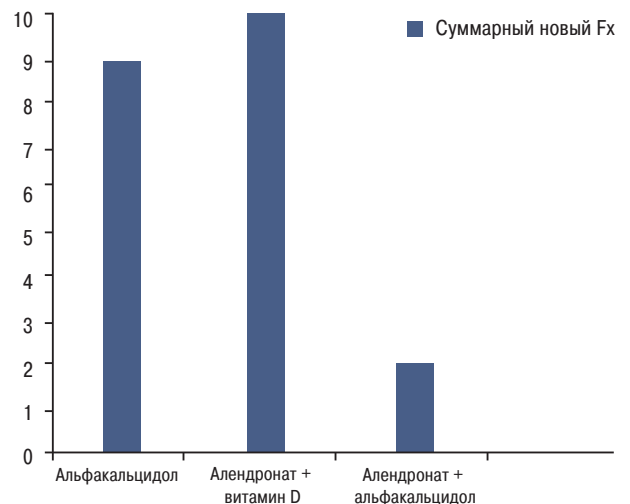


Рис. 2. Пациенты с новыми переломами через 24 мес (вертебральными и невертебральными)

Таблица 5  
 Пациенты с новыми вертебральными и невертебральными переломами (группа пациентов, начавших проходить лечение)

Алендронат + альфакальцидол (С) сравнение с	Точное p	Оценка MW	97,5% CI-LB
Объединенные группы (А + В)	0,0060	0,6250	0,5511
Только альфакальцидол (А)	0,0210	0,6167	0,5253
Алендронат + витамин D (В)	0,0106	0,6333	0,5379

Сравнения комбинации алендронат + альфакальцидол (С) с объединенными группами А и В (только альфакальцидол и алендронат + витамин D) и с каждой данной группой (А и В) продемонстрировал умеренное преимущество комбинации алендронат + альфакальцидол. Все результаты — статистически значимые с описательной точки зрения.



Количество падений во время проведения исследования указано в табл. 6. Применение только альфакальцидола было немного эффективнее, чем прием алендроната и витамина D/Ca (через 2 года: MW=0,5422; CI-LB=0,4838; p=0,0785). Применение комбинации алендроната и альфакальцидола было немного эффективнее в отношении уменьшения количества падений, чем прием алендроната и витамина D/Ca (через 2 года: MW=0,5506; CI-LB=0,4937; p=0,0407), но не эффективнее, чем прием только альфакальцидола (див. табл. 6).

Таблица 6

Количество падений во время исследования			
Новые падения	Альфакальцидол (А)	Алендронат + витамин D (В)	Алендронат + альфакальцидол (С)
0–12 мес	3	4	2
12–24 мес	2	7	2
Всего (0–24мес)	5	11	4

Односторонний тест для А и В 0,0785; для В и А – 0,0785; для С и А – 0,3587 (Wei – Lachin) для А и С – 0,3587; для В и С – 0,0407; для С и В – 0,0407.

Через 24 мес 80% пациентов группы, принимавшей комбинацию алендроната и альфакальцидола, избавились от боли в спине. В группе, принимавшей только альфакальцидол, это количество составило 43,3%, а группе, принимавшей алендронат + витамин D/Ca, — 30,0%. Зафиксированы соответствующие изменения показателей ATS и EGS. В трех группах лечения показатели BPS и ATS понизились, а EGS — повысились во время исследования. Статистический анализ продемонстрировал умеренное — значительное превосходство комбинации альфакальцидола и алендроната в отношении BPS и EGS. Что касается ATS, превосходство было слабым или умеренным.

В табл. 7 представлены количество и разнообразность побочных явлений, отмеченных самими пациентами. Все нежелательные явления были слабой или умеренной степени тяжести, они исчезали без вмешательства. Серьезные побочные эффекты не наблюдались. Пациенты не прекращали участвовать в исследовании из-за развития побочных эффектов. Лабораторные анализы выявили 4 случая умеренной гиперкальциемии в группе А и 1 случай — в группе С (10–15 моль/24 ч), гиперкальциемия не наблюдалась (>2,65 ммоль/л).

Таблица 7

Нежелательные явления, зарегистрированные во время исследования			
Нежелательные явления	Группа А	Группа В	Группа С
Тошнота	–	–	1
Эпигастральная боль	–	2	1
Метеоризм	1	–	–
Запор	2	2	2
Мягкий стул	–	1	–
Боль в костях	1	–	–
Артралгия	–	1	–
Головная боль	2	–	–
Изжога	–	1	–
<b>Всего</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>4</b>

Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано, прекращения исследования пациентами вследствие нежелательных явлений не наблюдалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено доклиническое исследование на взрослых самках крыс после овариэктомии для изучения комбинированного воздействия алендроната и альфакальцидола на МПКТ, прочность и качество костной ткани и сравнения этого воздействия с монотерапией [22]. Введение препаратов было начато через 15 нед после овариэктомии, чтобы имитировать постменопаузальный остеопороз у людей. Выбранные дозы и пероральное применение соответствовали приему препаратов у людей. Комбинация препаратов продемонстрировала значительно более высокий показатель МПКТ в области диафиза бедренной кости, чем прием только алендроната. Эти результаты указывают, что комбинированная терапия благоприятна для костной массы как губчатой кости, так и кортикальной кости. Комбинированная терапия также более значительно повышала механическую прочность, чем монотерапия. Микро-КТ анализ продемонстрировал, что плотность губчатой кости при комбинированной терапии была выше, чем при приеме отдельных препаратов, подтверждая лучшее сохранение микроархитектуры.

Цель следующего исследования на животных заключалась в сравнении эффективности применения только бисфосфоната, ризедроната и D-гормона (кальцитриол), и в комбинации для профилактики потери костной массы у крыс после овариэктомии [23]. Препараты вводили перорально через желудочный зонд, лечение было начато на следующий день после операции. У крыс после овариэктомии, получавших комбинацию препаратов, продемонстрированы более высокие значения МПКТ в большеберцовой и позвоночной области. Прочность костной ткани длинной кости и позвонков этих крыс была значительно повышена по сравнению с животными, получавшими только ризедронат. При комбинированной терапии площадь губчатого вещества кости была значительно выше, чем при применении отдельных препаратов. Кроме этого, кальцитриол значительно усиливал подавляющее действие ризедроната на количество остеокластов. В ходе комбинированной терапии кальцитриол частично нейтрализовал подавляющее действие ризедроната на костеобразование и на гистоморфометрические показатели активности остеобластов, ризедронат не уменьшал анаболическое воздействие кальцитриола на губчатое вещество позвонков. У крыс, получавших комбинированную терапию, кальцитриол противодействовал увеличению времени развития остеоидной ткани в костной массе позвонков, что наблюдалось у крыс, получавших только ризедронат.

В третьем, недавно проведенном исследовании на крысах после овариэктомии, было продемонстрировано, что анаболическое воздействие альфакальцидола в качестве пролекарства кальцитриола (D-гормон) на костную ткань может быть усилено при приеме в комбинации

с алендронатом [24]. Зафіксовано анаболічне вплив D-гормона, незважаючи на значительне зменшення активності остеокластів, викликане алендронатом і кальцитриолом, викликаючи незалежне, окреме вплив D-гормона на функцію і активність остеобластів *in vivo* [25]. Альфакальцидол може інгібувати зменшення кісткоутворення, викликане алендронатом. Анаболічне вплив альфакальцидола на кісткову тканину було особливо явним *in vivo* при використанні в комбінації з алендронатом [24]. Це вплив D-гормона є оптимальним, оскільки його використання в комбінації з бисфосфонатами і іншими анаболічними засобами не завжди призводить до сприятливого впливу на кістку. Комбінований прийом з тилудронатом і ПТГ зменшував кісткову масу у старих овець [9]. Відоме анаболічне вплив ПТГ (вводимого в формі дрібних ін'єкцій) на кісткоутворення зменшено, коли резорбція кістки інгібується бисфосфонатом, як це відбувається при ремоделиванні кістки [10].

Зроблено припущення, що МПКТ і її зміна пояснює приблизно 30% загального ризику переломів [26]. З іншої сторони, падіння є причиною значительної частини необ'ясненого змінювання рівня ризику переломів. В нинішній час термін «остеопоротический перелом» акцентується на надійності кісткової тканини, він не відображає той факт, що 90% всіх екстравертебральних переломів, тобто переломів стегнової кістки, плечової кістки, зап'ястка і тазу, є результатом падіння [27–30]. Недавно опубліковані результати дослідження продемонстрували, що значительна частина вертебральних переломів також пов'язана з падіннями [31].

В кісткових м'язах і нервах виявлені рецептори D-гормона (VDR's). Вони грають важливу роль у скороченні і релаксації м'язів, впливаючи на приток і відтік кальцію, а також на синтез м'язового білка [32, 33]. Недавно у мишей з видаленим геном VDR виявлено, що відсутність VDR є причиною зменшення розміру кістково-м'язового волокна, базуючись на експресії факторів міогенної регуляції (Myf5, Myogenin, E2A), за допомогою чого порушується суворо регульована диференціація і дозрівання м'язових клітин [34]. Той факт, що прийом D-гормона в відношенні VDR-позитивних м'язових областей *in vitro* зменшує регулює вищевказані м'язорегулюючі фактори транскрипції, підкреслює роль D-гормона і VDR в розвитку м'язів [34]. Пожилий вік асоціюється з зменшенням експресії VDR в кістково-м'язовій тканині людини [35]. Продемонстрована позитивна зв'язь між силою і функцією стегнової м'язи і сировотковим рівнем D-гормона у пацієнтів похилого віку [36, 37]. Ці результати вказують на те, що зв'язане з віком і викликане глюкокортико-

идом/випаленням зменшення м'язової сили і функції і збільшення кількості падінь можуть частково пов'язані з зменшенням кількості VDR в органах-мишенях і зменшенням рівня D-гормона в сировотці і/або в рецепторі. Ці дані пояснюють покращення м'язової функції і позуальних можливостей, а також зменшення падінь при використанні аналогів D-гормона [16].

Недавно проведено якісне, проспективне, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що вивчає прийом альфакальцидола для лікування саркопенії у пацієнтів похилого віку. Дослідження, проведене за допомогою Національного інституту охорони здоров'я (NIH), з участю жінок після менопаузи в віці 65–77 років з остеопенією і нормальним рівнем 25(OH)D в сировотці крові, продемонструвало, що прийом кальцитриола впродовж 3 років (по 0,25 мкг 2 рази в день) значительно знижує частоту падінь — на 38% [38]. В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні продемонстровано значительне зменшення кількості падаючих пацієнтів — на 55% і кількості падінь — на 54%. В дослідженні брали участь живучі вдома жінки і чоловіки, середній вік яких становив 75 років, з нормальним рівнем 25(OH)D в сировотці крові, які впродовж 9 місяців приймали 1 мкг альфакальцидола в день, загальне споживання кальцію в раціоні яких становило більше 500 мг/день [39]. Дане дослідження вивчало, чи може прийом альфакальцидола знизити високий ризик падінь, асоційований з низьким рівнем кліренсу креатиніну (CrCl). Прийом альфакальцидола (1 мкг/день) впродовж 36 тижнів значительно і безпечно знизив ризик падінь на 71% у мешканців вдома чоловіків і жінок похилого віку з рівнем CrCl <65 мл/хв. Цей показник був рівним показателю, спостережуваному у пацієнтів з нормальним рівнем CrCl і кальцитриола [40].

Алендронат — це дуже сильний, кістко-специфічний препарат. Базуючись на дані клінічних досліджень, він не викликає ні позитивного, ні негативного впливу на нервно-м'язові параметри або падіння [41]. Тому спостережуване вплив аналогів D-гормона на м'язи і зменшення частоти падінь проявляється при комбінованому лікуванні, воно також може покращити ефективність бисфосфоната для запобігання падінням.

Наше дослідження, використовуючи прийнятий у всьому світі «суррогатний» параметр МПКТ в відношенні надійності кісткової тканини, продемонструвало, що пероральний прийом комбінації алендроната (70 мг/день) і альфакальцидола (1 мкг/день + 500 мг кальцію) впродовж 2 років пацієнтами з установленним постменопаузальним або чоловічим остеопорозом було значительно більше ефективно в відношенні покращення показника МПКТ в області попереку і проксималь-

ного отдела бедра по сравнению с применением комбинации алендроната (70 мг/нед) и витамина D в чистом виде (1000 МЕ/сут + 1000 мг кальция в сутки) и по сравнению с приемом альфакальцидола (1 мкг/сут + 500 мг кальция в сутки). Показатель МПКТ постоянно повышался на обоих участках скелета в 1-й и 2-й год применения препаратов. Он не снижался, как это наблюдалось при других методах лечения. Данные результаты подтверждают наличие стимулирующего воздействия альфакальцидола на остеобласты, независимого от ингибирования остеокластов алендронатом. Важное преимущество комбинированной терапии алендронатом и альфакальцидолом, получаемой в течение длительного времени — отсутствие тенденции к возникновению эффекта плато, наблюдаемого при применении алендроната и других антирезорбтивных препаратов.

Прием только альфакальцидола немного более эффективен, чем применение алендроната в комбинации с витамином D в чистом виде и кальция в отношении снижения частоты падений. Прием комбинации алендроната и альфакальцидола немного более эффективен, чем прием алендроната в комбинации с витамином D в отношении снижения частоты падений, но не более эффективен, чем прием только альфакальцидола.

Учитывая общее количество вертебральных и невертебральных переломов, прием комбинации альфакальцидола и алендроната является более эффективным, чем применение только альфакальцидола или алендроната в комбинации с витамином D. Через 2 года после начала лечения 80% пациентов группы, принимающих комбинацию алендроната и альфакальцидола, не испытывали боли в спине, по сравнению с 30,0% пациентов, принимавших алендронат + витамин D и 43,3% пациентов, принимавших только альфакальцидол. Во время исследования во всех трех группах показатели BPS и ATS снизились, а показатели EGS — повысились. Статистический анализ продемонстрировал умеренное и значительное превосходство применения комбинации альфакальцидола и алендроната в отношении BPS и EGS. Что касается ATS, превосходство было незначительным или умеренным.

Мы полагаем, что эффективность применения комбинации алендроната и альфакальцидола основана на различных механизмах действия, которые дополняют друг друга: повышенное ингибирование резорбции кости различными механизмами действия [42–44], сокращение пониженного костеобразования, нормализация пониженного ремоделирования [24, 25], улучшение трабекулярной микроструктуры и улучшение качества костной ткани, двойное воздействие на кости и мышцы [16] и синергетическое действие в отношении предотвращения падений, переломов и боли в спине. Кроме этого, следует учитывать недавно описанное воздействие альфакальцидола на иммунную систему [45].

В нашем исследовании мы не только продемонстрировали значительное повышение показателей МПКТ, но также повышение частоты ответа в группе комбинированной терапии (табл. 3). Более высокие показатели ответа на лечение подтверждают сочетанное действие алендроната и альфакальцидола.

Во время 2-годичного исследования мы наблюдали только слабые или умеренные нежелательные явления. Случаи выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений отсутствовали. Зарегистрировано 4 случая умеренной гиперкальциурии в группе альфакальцидола и 1 случай — в группе, принимающей комбинацию альфакальцидола и алендроната. Возможное объяснение — количество случаев гиперкальциурии, вызванных альфакальцидолом, можно уменьшить посредством приема алендроната. Важно отметить, что развитие гиперкальциемии не наблюдалось. Приведем данные, полученные в двух исследованиях на животных, проведенных с целью изучения эффективности и безопасности комбинации алендроната и альфакальцидола [22] или ризедроната и кальцитриола [23] соответственно. Применение препаратов в комбинации с бисфосфонатом предотвращает или снижает риск развития гиперкальциемии, даже при применении высоких доз аналогов D-гормона [23].

Альфакальцидол ( $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ ) — это синтетический, пассивный прогормон, который полностью трансформируется в печени и в органе-мишени в D-гормон (кальцитриол;  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) [46]. Сравнение клинической эффективности альфакальцидола и кальцитриола, основанное на метаанализе рандомизированных контролируемых клинических исследований, не продемонстрировало значительных различий [47]. Несмотря на тот факт, что комбинированная терапия часто применяется в ежедневной практике при различных типах остеопороза, ее позитивное воздействие описано только в нескольких клинических исследованиях.

В проспективном рандомизированном открытом контролируемом исследовании, проводимом в 4 группах, 120 пациенток с остеопорозом (T-показатель МПКТ всего организма  $< -2,5$  SD) в течение 24 мес принимали кальций (500 мг/сут), алендронат (10 мг/сут), кальцитриол (0,25 мкг 2 раза в сутки) или комбинацию алендроната (10 мг/сут) и кальцитриола (0,25 мкг 2 раза в сутки) [14]. Показатель МПКТ в группе пациенток, получавших комбинированную терапию, был значительно выше, чем в группе, получавшей только алендронат или кальцитриол. Продемонстрировано, что комбинация алендроната (5 мг/сут) и низкой дозы кальцитриола (0,125 мкг/сут) была не менее эффективна, чем алендронат (5 мг/сут) + кальций (500 мг/сут) [48]. Таким образом, для оптимальной комбинации с алендронатом, кальцитриол (0,5 мкг) или альфакальцидол (0,5–1,0 мкг/сут) должны оказывать непосредственное воздействие на костеобразо-



вание. Общее преимущество комбинации аналогов D-гормона (альфакальцидол, кальцитриол) также продемонстрировано при приеме с другими бисфосфонатами [49, 50].

В рандомизированном контролируемом исследовании прием комбинации 0,5 мкг альфакальцидола в сутки и 10 мг алендроната в сутки был более эффективен, чем монотерапия, поскольку он значительно повышал показатель МПКТ в области поясницы и бедренной кости [51].

В клиническом исследовании, результаты которого были опубликованы Frediani и соавторами [14], уровень кальция в сыворотке крови не продемонстрировал значительных изменений в 4 группах лечения в течение 2-летней терапии. Суточный уровень кальция в моче был значительно повышен после 3 мес приема кальцитриола и значительно снижен — после приема алендроната. Повышение и понижение уровня стабилизировалось в течение 2-го года лечения. Важно отметить, что в ходе данного исследования уровень кальция в моче не изменился в группе комбинированной терапии. Наше исследование также продемонстрировало снижение частоты возникновения гиперкальциурии при применении комбинации альфакальцидола и алендроната.

Текущие доклинические и клинические данные указывают, что у пациентов с высоким уровнем витамина D (например у лиц с нарушением почечной функции) терапевтическое воздействие на костную ткань, мышцы или другие органы-мишени может быть более эффективным при применении аналогов D-гормона по сравнению с нативным витамином D вследствие обхода почечной системы понижающего регулирования обратной связи [52–55].

Основываясь на этих данных, более высокая эффективность комбинации двух лекарственных препаратов алендроната + альфакальцидола по сравнению с применением алендроната в комбинации с витамином D в чистом виде не удивляет. Она отражает глубокие различия фармакологического воздействия активного аналога D-гормона и витамина D в чистом виде. Одновременный прием витамина D в чистом виде и кальция вместе с алендронатом необходим для профилактики гипокальциемии, вызванной приемом алендроната, и дефицита витамина D у пациентов пожилого возраста. Его следует рассматривать как основную пищевую добавку, а не как медикаментозную комбинированную терапию. Только применение комбинации алендроната и альфакальцидола вызовет более сильный фармакологический ответ на костном и мышечном уровне. Эта комбинация особенно рекомендуется для пациентов с высоким уровнем витамина D и лиц с почечной недостаточностью, например для тех, чей уровень клиренса креатинина составляет <60–65 мл/мин [40].

Наше исследование имело некоторые ограничения. Ограничения открытого контролируемого исследования широко известны, но в то же время

необходимо помнить об основном ограничении, ассоциируемом с проведением двойного слепого исследования — о понижении уровня соответствия и наличии этических проблем, связанных с приемом плацебо. Таким образом, настоящее исследование было спланировано таким образом, чтобы лучше отражать принципы действующей клинической практики. Наша статистическая мощность была ограничена для выявления различий в показателях падений и переломов вследствие относительно небольшого количества пациентов с падениями, новыми вертебральными и невертебральными переломами для проведения оценки. Поэтому мы могли только косвенно, исходя из результатов исследований на животных, показать зарегистрированное повышение прочности костной ткани в связи с уменьшением общего количества переломов. Что касается падений, наблюдалось незначительное превосходство применения алендроната в комбинации с альфакальцидолом по сравнению с приемом алендроната + витамина D, но не по отношению к приему только альфакальцидола. Важно отметить, что прием только альфакальцидола немного более эффективен, чем применение алендроната + витамина D.

## ВЫВОДЫ

Цель будущей оптимальной терапии для предотвращения переломов — это повышение костной массы и прочности костной ткани, а также снижение частоты падений в ходе длительного лечения, при отсутствии серьезных нежелательных побочных эффектов. Мы впервые смогли продемонстрировать, что прием комбинации алендроната и альфакальцидола более эффективен в отношении повышения показателя МПКТ в области позвонков и бедренной кости, снижения частоты переломов и боли в спине, чем применение либо алендроната в комбинации с витамином D в чистом виде, либо только альфакальцидола. Также выявлены показания для уменьшения количества падений для применения алендроната + альфакальцидола и для приема только альфакальцидола. Профили безопасности трех методов лечения не различались. Негативного взаимодействия между алендронатом и альфакальцидолом не зафиксировано. Зарегистрировано снижение частоты возникновения гиперкальциурии, вызванной альфакальцидолом, при приеме комбинации с алендронатом. Однако необходимо проведение более длительных, качественных сравнительных исследований с участием большего количества пациентов для подтверждения данного альтернативного метода лечения постменопаузального и мужского остеопороза. □

**Список литературы см. в оригинальной публикации:**  
**Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E., Rozehnal A.** (2007) Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol. Int.*, 27: 425–434.