

ОБЗОРЫ

Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности, приверженности и замены терапии

Торопцова Н.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеопороз – хроническое заболевание, требующее длительного лечения, направленного на уменьшение риска низкоэнергетических переломов на фоне улучшения качества и прочности костей при приеме того или иного лекарственного средства. Бисфосфонаты (БФ) депонируются в кости, вследствие чего обладают эффектом последействия. В связи с увеличением риска нежелательных реакций на фоне приема БФ рассматривается возможность перевода пациентов на «лекарственные каникулы» или альтернативную терапию. Деносумаб может применяться непрерывно годами и в отличие от БФ не требует прекращения в лечении. Он эффективен как у не леченных ранее пациентов, так и у получавших ранее терапию БФ. В то же время при прекращении лечения действие деносумаба обратимо, поэтому для поддержания достигнутого эффекта рекомендуется прием пероральных БФ или внутривенное введение золедроновой кислоты.

Ключевые слова: остеопороз; лечение; деносумаб; бисфосфонаты; приверженность лечению; длительность лечения.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Торопцова НВ. Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности, приверженности и замены терапии. Современная ревматология. 2018;12(4):59–64.

Treatment of patients with osteoporosis: issues of therapy duration, adherence, and replacement

Toroptsova N.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Osteoporosis is a chronic disease requiring long-term treatment aimed at reducing the risk of low-energy fractures, by improving the quality and strength of bones when taking this or that drug. Bisphosphonates (BPs) are deposited in the bone, so that they have an aftereffect. Due to the increased risk of adverse reactions with BPs, the author considers that the patients may take a drug holiday or be switched to alternative therapy. Denosumab may be used continuously for years and, unlike BPs, does not require discontinuation. It is effective in both untreated and already BP-treated patients. At the same time, when the treatment is discontinued, the effect of denosumab is reversible; therefore, oral BP or intravenous zoledronic acid is recommended to maintain the achieved effect.

Keywords: osteoporosis; treatment; denosumab; bisphosphonates; treatment adherence; treatment duration.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Toroptsova NV. Treatment of patients with osteoporosis: issues of therapy duration, adherence, and replacement. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):59–64.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-59-64

Остеопороз (ОП) является одним из наиболее частых заболеваний у лиц пожилого возраста, занимая наряду с остеоартритом лидирующие позиции среди болезней костно-мышечной системы. Во всем мире распространенность и значимость ОП неуклонно растут с увеличением продолжительности жизни и численности населения старших возрастных групп. Так, в России за прошедшие 12 лет продолжительность жизни увеличилась на 5 лет, составив 72,7 года (у мужчин – 67,51 года и у женщин – 77,64 года), а число жителей 50 лет и старше превысило 51 млн, при этом 61% из них женщины [1]. Поэтому в XXI в. ключевая задача здравоохранения – поиск методов лечения хронических заболеваний, ассоциированных с возрастом. При ОП, как и при ряде других заболеваний, необходима пожизненная непрерывная терапия, но сегодня у таких пациентов возможны так называемые лекарственные каникулы.

Основной целью лечения ОП является уменьшение риска остеопоротических переломов на фоне улучшения качества и прочности костей при приеме того или иного лекарственного средства. Для оценки эффективности терапии используются суррогатные признаки – динамика минеральной плотности кости (МПК) и маркеров костного обмена. В настоящее время известно, что бисфосфонаты (БФ) способны длительно находиться в костном матриксе и после прекращения введения оказывать пролонгированное действие, что послужило основанием для выбора индивидуальной тактики ведения пациентов в зависимости от риска перелома. Минимальный срок лечения БФ составляет 3 года для золедроновой кислоты и 5 лет для пероральных препаратов (алендронат, ризедронат, ибандронат) при отсутствии низкоэнергетических переломов во время лечения, множественных переломов позвонков, низком показателе

О Б З О Р Ы

FRAX® и МПК общего показателя бедра по Т-критерию выше -2,5 стандартных отклонений, при этом пациенты могут быть переведены на «лекарственные каникулы». Лечение возобновляется при достоверном снижении МПК при контрольной денситометрии или возникновении нового перелома. При высоком риске остеопоротических переломов лечение БФ следует пролонгировать до 10 лет, а затем сделать короткий перерыв на 1–2 года до появления отрицательной динамики МПК или перелома [2].

Другие препараты, применяемые для лечения (деносу-маб, терипаратид) или профилактики (менопаузальная гормональная терапия, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) ОП, с одной стороны, обладают обратимым действием при отмене, а с другой – имеют лимитированные сроки применения (например, терипаратид можно применять не более 24 мес) или вызывают побочные эффекты, ограничивающие их длительное назначение ввиду увеличения риска обострения хронических заболеваний (эстрогены и стронция ранелат).

Одним из препаратов, который все чаще используют для лечения ОП, является деносу-маб – полное человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора NF-κB (RANKL). Деносу-маб был разработан как таргетный препарат для лечения ОП, блокирующий основной сигнальный путь RANKL/RANK/остеопротегерин и уменьшающий костную резорбцию за счет снижения созревания, функционирования и выживания остеокластов – клеток, ответственных за разрушение старой кости в организме [3]. Деносу-маб не накапливается в кости, что отличает его от БФ, а циркулирует в организме с кровью. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови после подкожного введения достигается в течение 10 дней, при этом уже к 3-му дню отмечается снижение в сыворотке крови уровня маркера костной резорбции карбокситерминального телопептида (СТХ) на 85%. К концу 6-го месяца после однократного введения деносу-маба его концентрация падает практически до нуля у 53% пациентов, что ведет к постепенному увеличению уровня СТХ и доказывает обратимость его действия на костную резорбцию. Длительное лечение препаратом, который вводится 1 раз в 6 мес, приводит к стойкому снижению содержания маркеров костного обмена, что сопровождается приростом МПК как в трабекулярной, так и в кортикальной кости [4].

В настоящее время представлены результаты не только предрегистрационного 3-летнего плацебоконтролируемого исследования FREEDOM [5], но и данные его продленной фазы, которые позволили оценить влияние деносу-маба на динамику МПК, маркеров костного обмена и риск переломов в течение 7 лет (для пациентов, в первые 3 года получавших плацебо, а с 4-го года переведенных на исследуемый препарат) и 10 лет (для лиц, получавших препарат как в основной, так и в продленной фазах) [6]. Так, в течение первых 3 лет в группе лечения отмечался достоверный прирост МПК по сравнению с группой плацебо: повышение МПК в поясничном отделе позвоночника выявлено у 95% больных, в шейке бедра – у 85% и проксимальном отделе бедра в целом – у 92%, а в группе плацебо – лишь у 53, 40 и 35% больных соответственно (рис. 1) [7]. Продолжение непрерывной терапии деносу-мабом до 10 лет привело к дальнейшему приросту МПК в среднем на 21,7% в позвоночнике, на 9,0% в шейке бедра и на 9,2% в проксимальном отделе бедра в це-

лом, кроме того, в лучевой кости также зафиксирована положительная динамика – увеличение МПК в среднем на 2,7%. У пациентов, которые были переведены на деносу-маб из группы плацебо и получали терапию в течение 7 лет, прирост МПК составил: 16,5; 7,1; 7,4 и 2,3% соответственно [6].

Лечение деносу-мабом в первые 36 мес позволило снизить относительный риск (ОР) переломов позвонков, оцененных с помощью рентгеноморфометрии, на 68% (ОР 0,32; 95% доверительный интервал, ДИ 0,26–0,41; p<0,001), периферических переломов на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; p=0,01), а переломов бедра на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,37–0,97; p=0,04) по сравнению с группой плацебо [5]. В течение продленной фазы частота переломов была схожа с таковой в основном исследовании. Так, в группе 10-летней терапии с 3-го по 10-й год было зарегистрировано от 1,16 до 1,47% новых случаев переломов тел позвонков и от 0 до 0,42% новых случаев переломов бедра в год, в то же время новых случаев всех периферических переломов в этой группе было меньше, чем в основном исследовании FREEDOM (0,84–1,91%). В объединенной выборке, включавшей пациентов, находившихся на непрерывной терапии деносу-мабом как 7, так и 10 лет, частота новых переломов тел позвонков варьировалась от 0,90 до 1,86%, а периферических переломов – от 1,18 до 2,55% в год [6]. Таким образом, это многолетнее исследование подтвердило не только эффективность генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) деносу-маба в отношении повышения МПК и подавления маркеров костного обмена, но и его длительное про-

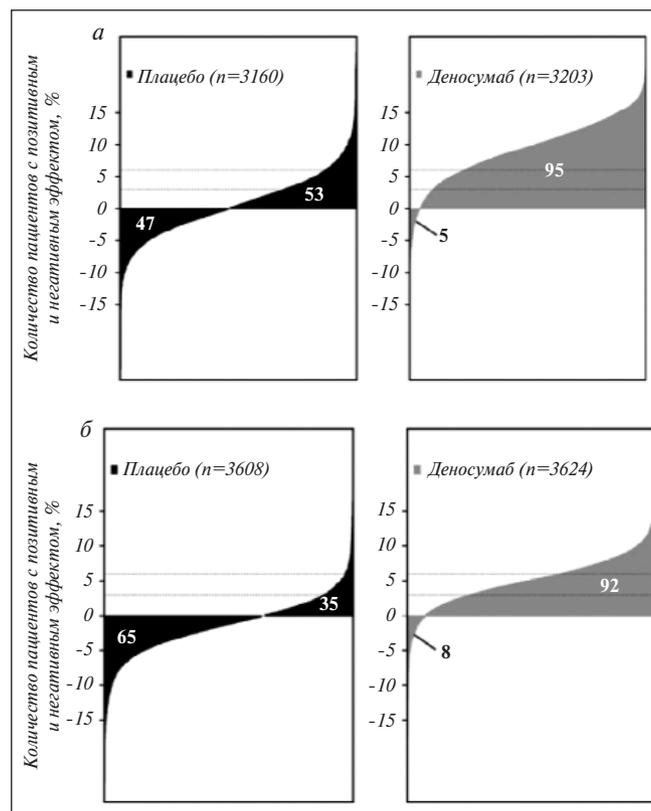


Рис. 1. Частота позитивных и негативных изменений МПК после 3 лет лечения деносу-мабом или плацебо в поясничном отделе позвоночника (а) и проксимальном отделе бедра в целом (б); адаптировано из [6]

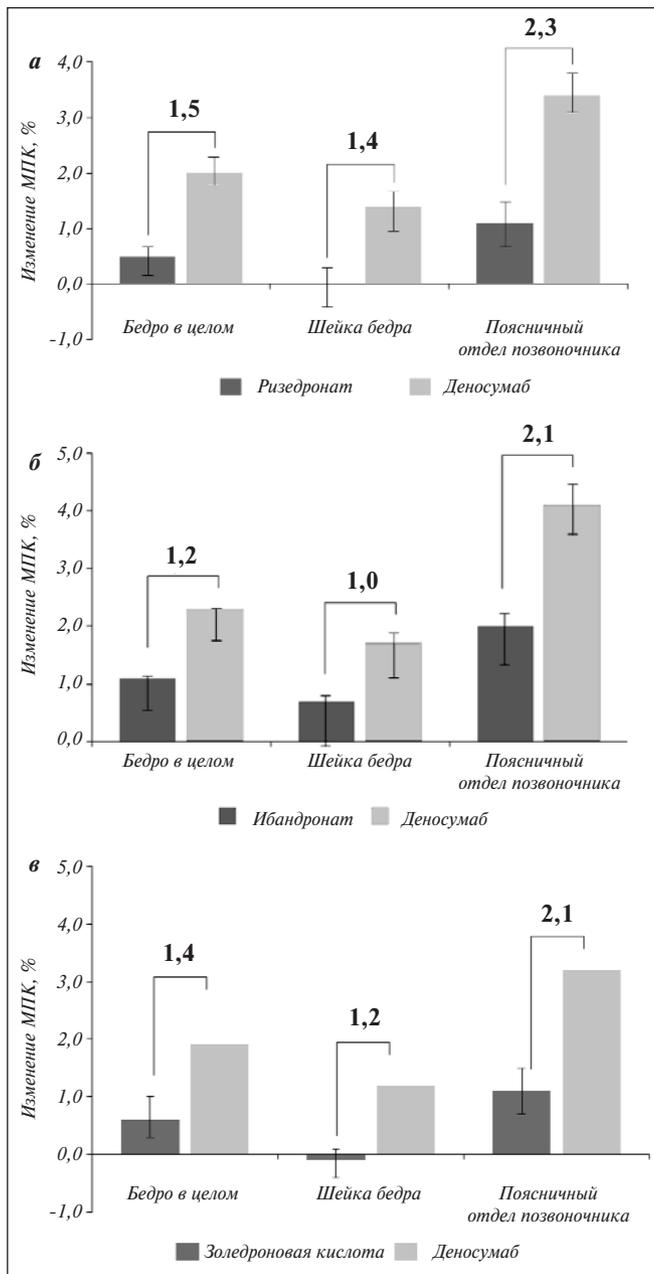


Рис. 2. Динамика МПК на фоне перевода больных с еженедельного перорального приема БФ на деносуаб или ризедронат 1 раз в месяц (а); деносуаб или ибандронат 1 раз в месяц (б); деносуаб или золедроновую кислоту (в)

типовпереломное действие. На фоне лечения этим препаратом частота всех нежелательных реакций (НР) снизилась за 10 лет наблюдения с 189,5 до 95,9 на 100 пациентов/лет, а частота серьезных НР не изменилась и оставалась низкой (максимальная 14,4 на 100 пациентов/лет). В группах 7- и 10-летнего лечения зарегистрировано лишь по одному атипичному перелому бедра, что составило 0,8 на 10 тыс. пациентов/лет. Также выявлено 13 случаев остеонекроза челюсти в обеих группах (7 – в группе 10-летнего и 6 – в группе 7-летнего применения деносуаба), что составило 5,2 на 10 тыс. пациентов/лет. Все случаи имели место во время пролонгированной фазы. В настоящее время патофизиологический механизм остеонекроза челюсти при лечении деносуабом оста-

ется неясным. У 9 человек получена информация о благополучном исходе лечения остеонекроза, при этом 4 из них продолжили терапию деносуабом [6]. Количество больных с остеонекрозом за 1 год наблюдения было незначительным, однако компания-производитель препарата внесла в инструкцию по применению информацию о возможном увеличении риска его возникновения при длительном лечении. В то же время у пациента могут быть и другие факторы риска развития остеонекроза челюсти: лечение глюкокортикоидами, хирургическое вмешательство на челюсти, плохая гигиена полости рта, хроническое воспаление, сахарный диабет, некачественные зубные протезы, а также использование других лекарственных препаратов, включая антиангиогенные средства [8].

Пероральные БФ широко используются в мире в первой линии лечения ОП, они применяются более 20 лет и являются экономически доступными, особенно алендронат и его дженерики [9]. Однако известно, что длительное применение пероральных БФ не сопровождается значимым приростом МПК в проксимальном отделе бедра. Так, в течение первых 3 лет лечения МПК в этой области увеличивается, а затем остается примерно на одном уровне при продолжении лечения до 10 лет. Вместе с тем при более продолжительном применении БФ увеличивается риск НР, в частности атипичных переломов бедра, частота которых достигает 1 на 1000 пациентов при терапии от 8 до 10 лет [10]. Поэтому у пациентов с высоким риском остеопоротического перелома, не достигших оптимальных результатов при лечении пероральными БФ вследствие различных причин (в том числе низкой приверженности терапии), рассматривается возможность перевода на другой, более эффективный или реже используемый препарат. Для изучения этого вопроса были проведены сравнительные исследования эффективности деносуаба после еженедельного перорального приема БФ по сравнению с переводом на терапию ибандронатом или ризедронатом 1 раз в месяц [11] и золедроновой кислотой 1 раз в год [12]. Как видно на графиках, достоверно более высокий прирост МПК во всех отделах отмечался при переводе пациентов на деносуаб, чем на препараты, принимаемые 1 раз в месяц, или даже на золедроновую кислоту (рис. 2).

В то же время следует помнить, что эффект деносуаба обратим. Так, отмена препарата приводила к увеличению костного обмена до практически начальных величин и снижению МПК уже через 1 год в поясничном отделе позвоночника на 6,6%, а в проксимальном отделе бедра на 5,3%. При повторном назначении препарата через 1 год лечения отмечались увеличение МПК до уровня, который был на момент отмены препарата, и снижение уровня костных маркеров [13].

Лечение ГИБП может сопровождаться образованием нейтрализующих антител, однако в исследовании терапии деносуабом они не выявлены ни у одного из участников [6]. В ходе этой работы были проведены 22 биопсии, при этом в образцах наблюдалась нормально минерализованная пластинчатая кость без патологических изменений (остеомаляция, незрелая кость или фиброз костного мозга) после 10 лет лечения деносуабом [6]. Минерализация и прочность костной ткани увеличились, а индекс гетерогенности снизился через 5 лет лечения. И хотя достоверного увеличения степени минерализации между 5-м и 10-м годом лечения не выявлено, в этот период увеличение МПК продол-

жалось, что, возможно, связано с моделированием костеобразования и снижением порозности кортикальной кости [6].

Таким образом, исследование FREEDOM и его продленная фаза продемонстрировали прогрессивное увеличение МПК и низкую частоту переломов у пациентов, получавших деносумаб на протяжении 10 лет, при этом отмечен хороший профиль безопасности препарата.

Однако в реальной клинической практике полноценный эффект противоостеопоротических препаратов очень часто зависит от тщательности соблюдения рекомендаций по их применению, это относится не только к пероральным, но и к парентеральным препаратам. Имеются данные о том, что примерно половина больных прекращает противоостеопоротическую терапию в течение первого года [14]. Исследование, проведенное в четырех странах Европы (Германия, Австрия, Греция и Бельгия), продемонстрировало высокую (от 75,1 до 86,0%) приверженность лечению деносумабом в течение 2 лет после его назначения [15]. Аналогичные данные были получены и в НИИР им. В.А. Насоновой, где мы наблюдали небольшую когорту больных с постменопаузальным ОП. В течение первого года приверженность терапии составила 92%, в последующие 2 года она снизилась до 81 и 67% соответственно [16]. Р. Наджі и соавт. [17] представили сравнительные данные о приверженности лечению деносумабом и БФ (внутривенным и пероральным) в течение 2 лет, полученные на большой когорте пациентов в Германии. Данный показатель для деносумаба составил 55,9 и 39,8% через 1 и 2 года лечения соответственно, для золедроновой кислоты он оказался меньше – 33,8 и 20,9% соответственно, а наиболее низкая приверженность выявлена у пациентов, получавших пероральные БФ: 30,1–31,4 и 16,7–17,5% соответственно (рис. 3). Преимуществом деносумаба перед парентеральными формами БФ является отсутствие часто встречающихся острофазовых реакций, а также подкожное, а не внутривенное введение. Препарат продается в виде уже наполненного шприца и имеет инструкцию по применению для самостоятельного введения.

В 2018 г. представлены новые данные о переломах позвонков, произошедших после прекращения лечения деносумабом. Проведенный S.R. Cummings и соавт. [18] post-hoc-анализ исследования FREEDOM и его продленной фазы показал, что частота переломов тел позвонков после отмены препарата у 1001 женщины повысилась с 1,2 до 7,1 на 100 пациентов/лет, что сопоставимо с частотой переломов в группе плацебо (n=470) – 8,5 на 100 пациентов/лет. Всего у 56 женщин, окончивших лечение деносумабом, произошел хотя бы один перелом позвонка, у 34 (60,7%) из них это были множественные переломы, в то же время в группе плацебо в 31 случае после завершения лечения наблюдался перелом позвонка и в 12 (38,7%) случаях – переломы нескольких позвонков. Частота множественных переломов по-

звонков была несколько выше в группе деносумаба по сравнению с группой плацебо (4,2 против 3,2 на 100 пациентов/лет соответственно), но общий риск переломов позвонков был таким же, как если бы пациенты не получали лечения. Вероятность развития переломов была выше у лиц, уже имевших переломы тел позвонков на момент включения в исследование, а также по мере увеличения длительности наблюдения. При этом не обнаружено различий в частоте новых периферических переломов. Авторы статьи отметили, что представленный анализ имеет ряд ограничений: лишь небольшое число пациентов были обследованы через 7 мес после последней инъекции препарата; не проводилось систематического наблюдения для оценки переломов позвонков, поэтому результаты неполные, части пациентов не выполняли рентгенологическое исследование; не было запланировано длительного наблюдения без лечения после выбывания пациентов из исследования; не было группы плацебо во время продленной фазы; больше пациентов из группы плацебо выбыло из исследования из-за прогрессирования заболевания и необходимости начала альтернативного лечения; после завершения исследования МПК не измеряли, и поэтому невозможно определить, связаны ли переломы позвонков с большей потерей МПК или нет [18].

Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMEA) рассмотрело представленные компанией-производителем материалы о влиянии деносумаба на риск переломов во время лечения и после его отмены у больных ОП с целью внесения в инструкцию по препарату дополнительного предупреждения. Однако такого предупреждения не потребовалось, так как EMEA расценило развитие переломов после окончания терапии как естественное течение ОП [19].

Европейское общество кальцифицированных тканей (European Calcified Tissue Society, ECTS) также отреагировало на полученные новые данные об увеличении риска мно-

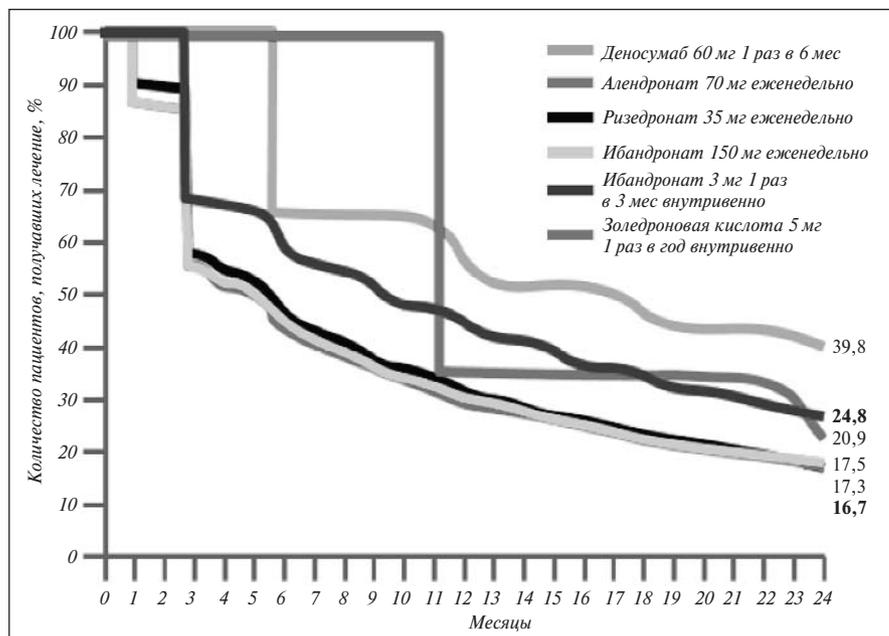


Рис. 3. Приверженность лечению различными антирезорбтивными препаратами в течение 24 мес; адаптировано из [16]

О Б З О Р Ы

жественных переломов после отмены деносуаба. В опубликованной статье, содержащей позицию ECTS в отношении применения деносуаба у больных с ОП, говорится, что клиницисты и пациенты должны знать о существовании потенциального риска множественных переломов позвонков после отмены препарата. Однако пациенты с высоким риском переломов могут продолжать терапию деносуабом до 10 лет или быть переведены на альтернативное лечение. Пациенты с низким риском переломов могут прекратить лечение через 5 лет, но им необходимо назначить БФ для предупреждения повышения уровня маркеров костного обмена и снижения МПК. Основываясь на имеющихся данных, лечение деносуабом не должно прекращаться до назначения альтернативной терапии для предупреждения повышенного риска переломов позвонков [20].

В мае этого года в Санкт-Петербурге состоялось заседание экспертного совета, на котором обсуждалась возможность длительной терапии постменопаузального ОП. Была выработана резолюция Российской ассоциации по ОП с рекомендациями по применению деносуаба в реальной клинической практике [21]. Так, эксперты предложили у пациентов с высоким риском переломов (наличие в анамнезе низкоэнергетических переломов тел позвонков, проксимального отдела бедра и/или множественных переломов периферических костей либо возникновение переломов во время лечения деносуабом) продолжать лечение этим пре-

паратом до 10 лет, так как в течение этого периода его применение эффективно и безопасно.

У лиц с умеренным риском переломов (низкая МПК или высокий 10-летний риск переломов по FRAX® без предшествующих переломов) лечение на основании данных исследования FREEDOM должно проводиться не менее 3 лет (при невозможности контролировать МПК) или до достижения цели — увеличения МПК по Т-критерию до $-2,0$ SD — при отсутствии низкоэнергетических переломов во время лечения деносуабом.

Для предотвращения увеличения риска переломов позвонков через 6 мес после последней инъекции деносуаба всем пациентам рекомендуется назначение БФ. Таблетированные БФ следует принимать сразу, а введение золедроновой кислоты нужно отсрочить еще на 65 дней после пропущенной инъекции деносуаба [21].

Таким образом, ОП — хроническое заболевание, требующее длительного лечения. Деносуаб может применяться непрерывно годами и в отличие от БФ не требует прерывания лечения для проведения «лекарственных каникул». Он эффективен как у не леченных ранее пациентов, так и у получавших терапию БФ. Нельзя забывать об обратимости его действия; для поддержания достигнутого эффекта пациентам, прекратившим лечение деносуабом, рекомендуется использовать пероральные БФ или внутривенное введение золедроновой кислоты.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. <http://www.statdata.ru>
2. Никитинская ОА. Мониторинг эффективности и продолжительность лечения остеопороза. В кн.: Лесняк ОМ, редактор. Остеопороз: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. С. 429-45. [Nikitinskaya OA. Monitoring the effectiveness and duration of treatment of osteoporosis. In: Lesnyak OM, editor. *Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis: a guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 429-45.]
3. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011 Apr 1;48(4):677-92. doi: 10.1016/j.bone.2010.11.020. Epub 2010 Dec 9.
4. Scott LJ. Denosumab: A Review of its Use in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Drugs Aging*. 2014 Jul;31(7):555-76. doi: 10.1007/s40266-014-0191-3.
5. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al for the FREEDOM trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11.
6. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9. Epub 2017 May 22.
7. Bolognese MA, Tegljbjærg CS, Zanchetta JR, et al. Denosumab Significantly Increases DXA BMD at Both Trabecular and Cortical Sites: Results From the FREEDOM Study. *J Clin Densitom*. 2013 Apr-Jun;16(2):147-53. doi: 10.1016/j.jocd.2012.02.006. Epub 2012 Apr 20.
8. Khan A, Morrison A, Cheung A, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int*. 2016 Mar;27(3):853-859. doi: 10.1007/s00198-015-3335-3. Epub 2015 Oct 22.
9. Albert SG, Reddy S. Clinical Evaluation of Cost Efficacy of Drugs for Treatment of Osteoporosis. A Meta-analysis. *Endocr Pract*. 2017 Jul;23(7):841-856. doi: 10.4158/EP161678.RA. Epub 2017 Apr 27.
10. McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med*. 2013 Jan;126(1):13-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023. Epub 2012 Nov 20.
11. Brown JP, Roux C, Ho PR, et al. Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risedronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate. *Osteoporos Int*. 2014 Jul;25(7):1953-61. doi: 10.1007/s00198-014-2692-7. Epub 2014 Mar 28.
12. Miller PD, Pannaciuoli N, Brown JP, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;101(8):3163-70. doi: 10.1210/jc.2016-1801. Epub 2016 Jun 6.
13. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008 Aug;43(2):222-9. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.007. Epub 2008 Apr 26.
14. Silverman SL, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Apr;10(2):118-22.
15. Fahrleitner-Pammer A, Papaioannou N, Gielen E, et al. Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: results of a real-world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in Germany, Austria, Greece, and Belgium. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):58. doi: 10.1007/s11657-017-0351-2. Epub 2017 Jun 22.
16. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Смирнов АВ. Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносуаба для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):261-6. [Toropectsova NV, Nikitinskaya OA, Smirnov AV. Three years' experience with the biological agent denosumab used to treat women with

О Б З О Р Ы

postmenopausal osteoporosis: efficacy, safety and treatment adherence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):261-6. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-261-266.

17. Hadji P, Kyvernitakis I, Kann PH, et al. Grand-4: The German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab. *Osteoporos Int*. 2016 Oct;27(10):2967-78. doi: 10.1007/s00198-016-3623-6. Epub 2016 May 12.

18. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fracture after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the ran-

domized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res*. 2018 Feb;33(2):190-198. doi: 10.1002/jbmr.3337. Epub 2017 Nov 22.

19. Assessment report: Prolia, International non-proprietary name: denosumab. *Procedure No.* EMEA/H/C/001120/II/0062 EMA/493205/2017. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/prolia-h-c-1120-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf

20. Tsoordi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017

Dec;105:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003. Epub 2017 Aug 5.

21. Белая ЖЕ, Bilezikian JP, Ершова ОБ и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов последних клинических исследований деносуаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). Остеопороз и остеопатии. 2018;21(1):17-22. [Belaya ZhE, Bilezikian JP, Ershova OB, et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporoz i osteopatii*. 2018; 21(1):17-22. (In Russ.)].

Поступила 15.10.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.