

ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА: ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЕНОСУМАБА И РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ОСТЕОПОРОЗУ (РАОП)



© Ж.Е. Белая¹, J.P. Bilezikian², О.Б. Ершова³, О.М. Лесняк⁴, Л.А. Марченкова⁵, С.С. Родионова⁶, Л.Я. Рожинская¹, Н.В. Торопцова⁷, С.В. Юренева⁸

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

² College of Physicians & Surgeons, Columbia University, Нью-Йорк, США

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова Минздрава России, Москва, Россия

⁷ ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Россия

⁸ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Современные препараты для лечения остеопороза (бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид) значительно снижают риск развития переломов тел позвонков, переломов бедра и внепозвоночных переломов и отличаются хорошей переносимостью в проспективных и наблюдательных исследованиях длительностью от 1,5 до 10 лет. Некоторые препараты (деносумаб, терипаратид) действуют только в период лечения и не предохраняют в дальнейшем от костных потерь и переломов, в то время как БФ обладают определенным последствием. Несмотря на впечатляющие успехи непрерывного 10-летнего применения деносумаба при тяжелом остеопорозе, недавно появились единичные работы о более высокой частоте переломов тел позвонков, в том числе и множественных после отмены лечения, особенно у пациентов с предшествовавшими терапии переломами. В настоящее время сроки непрерывной терапии остеопороза, вопросы последовательного применения антиостеопоротических препаратов и суррогатных критериев их отмены остаются предметом активных исследований. Эти вопросы в 2017 г. были рассмотрены Европейским медицинским агентством (ЕМА) и Европейское общество кальцифицированных тканей (European Calcified Tissue Society, ECTS). ЕМА расценило развитие переломов после отмены деносумаба как естественное течение остеопороза и не рекомендовало вносить какие-либо изменения в инструкцию к препарату. Основным выводом анализа ECTS оставляет возможность развития множественных переломов тел позвонков после отмены деносумаба, хотя доказательств этого нежелательного явления и мер борьбы с этим эффектом остается недостаточно. Клиницисты и пациенты должны знать о существовании такого потенциального риска. И ЕМА, и ECTS предлагают пересмотр решения о продолжении лечения деносумабом или его отмены через 5 лет с возможной последующей терапией БФ после окончания лечения деносумабом. Недавно появились сведения о возможности длительного антиостеопоротического лечения в соответствии с концепцией лечение до достижения целевой цели (например, достижение МПК в бедренной кости до $-2,0$ SD по Т-критерию). Все эти данные послужили поводом для написания настоящего обзора и обсуждения указанных позиций на Экспертном совете РАОП в Санкт-Петербурге 24 мая 2018 г. под председательством президента РАОП профессора О.М. Лесняк и профессора-эндокринолога Колумбийского университета (Нью-Йорк, США) J.P. Bilezikian. В результате обсуждения согласована резолюция Экспертного совета, которая также приводится в публикуемой статье.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Остеопороз; переломы; длительность терапии; деносумаб; бисфосфонаты

LONG-TERM TREATMENT OPTIONS FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: RESULTS OF RECENT CLINICAL STUDIES OF DENOSUMAB

© Zhanna E. Belaya¹, John P. Bilezikian², Olga B. Ershova³, Olga M. Lesnyak⁴, Larisa A. Marchenkova⁵, Svetlana S. Rodionova⁶, Liudmila Y. Rozhinskaya¹, Natalia V. Toroptsova⁷, Svetlana V. Yureneva⁸

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² College of Physicians & Surgeons, Columbia University, New York, United States

³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia



⁵ Russian scientific center of medical rehabilitation and balneology, Moscow, Russia

⁶ Central Institute of Traumatology and Orthopaedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia

⁷ Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russia

⁸ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Modern medications for osteoporosis (bisphosphonates, denosumab, teriparatide) are well-tolerated drugs, which can significantly lower vertebral and non-vertebral fracture risk according to prospective and observational studies in up to 10-year period. Certain drugs (denosumab, teriparatide) are active only during the treatment period and do not prevent bone loss and fracture risk after discontinuation, while such protective effect is observed in bisphosphonates. Despite impressive success of continuous 10-year denosumab treatment of severe osteoporosis, some of the recently published data suggest that vertebral fracture incidence is increased after treatment discontinuation, along with multiple vertebral fracture incidence, especially in patients with previous fractures. Issues of osteoporosis treatment duration, sequential use of osteoporosis drugs and criteria for treatment discontinuation are now in focus of attention. European Medicines Agency (EMA) and European Calcified Tissue Society (ECTS) considered these issues in 2017. EMA considered fractures after denosumab discontinuation as a natural disease course and did not recommend any changes in product instruction. The main conclusion of ECTS is that the possibility of multiple fractures development after denosumab discontinuation exists, however, there is still not enough firm evidence, as well as effective countermeasures. Clinicians and patients should be aware of potential risk. Both EMA and ECTS suggest considering denosumab treatment or discontinuation after 5-year treatment period or possibly replacing with bisphosphonates. Recent data suggest that prolonged osteoporosis treatment can be done in accordance with the concept of treatment until target goal (for example, achievement of femoral T-score $-2.0SD$ and higher). In our review, we focus on recent data concerning the issues stated above. This topic was also discussed on Russian Osteoporosis Association (ROA) expert meeting in Saint Petersburg on 24 May 2018, chaired by ROA president, professor Olga Leshnyak and Columbia University professor, J.P. Bilezikian. As a result, an Expert Council resolution was written and introduced in the article.

KEYWORDS: Osteoporosis; bone fracture; denosumab; bisphosphonates; expert opinion

ВВЕДЕНИЕ

С увеличением продолжительности жизни ключевые задачи здравоохранения смещаются в сторону поиска методов терапии заболеваний, ассоциированных с возрастом, таких как остеопороз, кардиоваскулярные заболевания, онкология и деменция. Современные препараты для лечения остеопороза (бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид) значительно снижают риск развития переломов тел позвонков, переломов бедра и внепозвоночных переломов и отличаются хорошей переносимостью в течение исследованного периода терапии [1]. Вместе с тем, для большинства хронических заболеваний, например, сахарного диабета, гипертензии и гиперхолестеринемии, назначается непрерывная пожизненная терапия, в то время как при лечении остеопороза обсуждается возможность прекращения приема препарата. В настоящее время, для принятия решения о начале терапии остеопороза, помимо наличия низкотравматического перелома тела позвонка, проксимального отдела бедренной кости, множественных переломов других локализаций, используется ряд суррогатных критериев: высокая индивидуальная 10-летняя вероятность переломов (FRAX), снижение минеральной плотности кости (МПК) до $-2,5$ по Т-критерию и ниже [1]. Для оценки эффективности терапии используется определение МПК в динамике, в ряде случаев - определение маркеров костного ремоделирования, отражающих активность костного обмена. Ограничения по применению терапии остеопороза в течение более длительных сроков, чем в основных клинических исследованиях по препаратам, обусловлены отсутствием опыта, достоверной информации о безопасности, а также - точного суррогатного

критерия, который бы позволил с клинической пользой прекратить или возобновить лечение. Действие большинства препаратов для лечения (деносумаб, терипаратид) или профилактики остеопороза (менопаузальная гормональная терапия, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) обратимо, подобно гипотензивной, гиполипидемической или сахароснижающей терапии, в то время как, бисфосфонаты (БФ) способны длительное время находиться в костном матриксе и оказывать пролонгированное действие после прекращения введения. Вместе с тем, сроки непрерывной терапии остеопороза, вопросы последовательного применения антиостеопоротических препаратов и суррогатных критериев их отмены остаются предметом активных исследований.

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЕНОСУМАБА

Деносумаб – моноклональное антитело к лиганду рецептора ядерного фактора капа-бета (RANKL), был разработан как таргетный препарат для лечения остеопороза, блокирующий основной сигнальный путь привлечения остеокластов – RANKL/RANK/остеопротегерин. [2]. Он находится в циркуляции и экстравазальном пространстве, не накапливается в костной ткани. Эффективность деносумаба для лечения остеопороза была исследована в ходе многоцентрового плацебо контролируемого исследования FREEDOM, в которое были включены 7868 женщин с постменопаузальным остеопорозом (Т-критерий в поясничных позвонках или шейке бедра от $-2.5SD$ до $-4.0SD$) в возрасте 60–90 лет, средний возраст 72 года. В течение 3-х лет лечения деносумаб в дозе 60 мг 1 раз в 6 месяцев подкожно позволил снизить риск низкотрав-

матичных переломов тел позвонков на 68%, проксимального отдела бедра на 40% и внепозвоночных переломов на 20%, что ассоциировалось со значительной прибавкой МПК и снижением маркеров костной резорбции [3]. После окончания 3-х летнего периода исследования все пациенты, закончившие исследование FREEDOM, могли принять участие в пролонгированной 7-летней фазе исследования. В эту фазу исследования всего было включено 4550 пациенток (2343 женщины получали препарат непрерывно и у 2207 плацебо заменено на деносумаб). В целом указанный период наблюдения закончили 2626 женщин (1343 чел. получали препарат в течение 10 лет и 1283 чел. начали принимать деносумаб на 3 года позже). В течение всего времени лечения уровень маркеров костного обмена сохранялся низким, и отмечалась непрерывная стойкая прибавка МПК без достижения плато, что отличает деносумаб от БФ. В общей сложности у пациентов, которые получали деносумаб в течение 10 лет непрерывно, наблюдался прирост МПК на 21,7% в позвонках; на 9,2% в общем показателе бедра; на 9,0% в шейке бедра и на 2,7% в лучевой кости. Пациенты из группы плацебо, которые через 3 года были переведены на деносумаб, то есть получали терапию непрерывно в течение 7 лет, продемонстрировали прирост МПК на 16,5% в поясничных позвонках; на 7,4% в общем показателе бедра; на 7,1% в шейке бедра и на 2,3% в лучевой кости. В течение всего времени лечения сохранялась низкая частота переломов: в группе 10-летней терапии в год зарегистрировано 1.16-1.47% новых переломов тел позвонков; 0-0,42% случаев новых переломов проксимального отдела бедренной кости; 0,84-1,91% случаев внепозвоночных переломов, что было ниже, чем наблюдалось в основном исследовании FREEDOM. По двум группам частота новых переломов тел позвонков варьировала в пределах 0,90-1,86% в год, внепозвоночных переломов 0,84-2,55% в год. Таким образом, эффективность в отношении снижения риска переломов, прибавки МПК и подавления маркеров ремоделирования сохранялась в течение всего времени применения деносумаба [4]. При этом частота нежелательных явлений снизилась за 10 лет наблюдения, в сравнении с первыми тремя годами лечения, частота серьезных нежелательных явлений не изменилась. В каждой группе за 10 лет произошло по одному атипичному перелому бедра, а также было зарегистрировано 7 случаев остеонекроза челюсти в обеих группах (один случай в группе 10 летнего применения и 6 в группе 7-летнего применения деносумаба).

Кроме длительного исследования деносумаба проводились также его сравнительные исследования с другими препаратами. Деносумаб был более эффективен в отношении прибавки МПК, чем БФ и повышал МПК в случае назначения после применения БФ лучше, чем на фоне продолжения терапии последними, в том числе золедроновой кислотой [5-7].

Ввиду обратимости действия деносумаба, определенные опасения вызывает развитие эффекта отмены препарата. Первая публикация по оценке состояния пациентов после отмены деносумаба [8] не выявила различий в частоте переломов после прекращения исследования между лицами, получавшими плацебо и деносумаб. Наблюдательное исследование включило данные 797 пациентов (470 женщин, получавших плацебо, и 327 -

деносумаб в течение 2-5 лет). Оно было начато на седьмой месяц после последней инъекции и продолжалось в среднем 0.8 года (медиана 6 месяцев) до 2 лет. В течение периода наблюдения переломы (позвонков и внепозвоночные) произошли в 9% случаях в группе плацебо и 7% в группе деносумаба, что оценивается как 13.5 (плацебо) и 9.7 (деносумаб) переломов на 100 пациентов-лет (ОШ 0.82 95% ДИ (0.49-1.38)). [8].

Cummings SR, et.al. провели детальный анализ пациентов, прекративших исследование с введением деносумаба или плацебо, во влиянию как на переломы тел позвонков, так на переломы проксимального отдела бедренной кости [9]. При отмене деносумаба повышение маркеров костного обмена наблюдалось через 3 месяца после пропущенной дозы препарата, а через 6 месяцев превышало начальные уровни, что сопровождалось снижением МПК к 12 месяцу наблюдения. Среди 1001 лиц, лечившихся деносумабом, частота переломов тел позвонков после окончания применения препарата увеличилась с 1,2 до 7,1 на 100 пациентов/лет, что было сопоставимо с частотой переломов в группе плацебо (n=470; 8,5 на 100 пациентов/лет). Однако в подгруппе получавших лечение деносумабом чаще наблюдались множественные компрессионные переломы тел позвонков (60,9% по сравнению с 38,7% в подгруппе плацебо [p=0.049]). В целом, частота развития новых множественных переломов тел позвонков после отмены деносумаба составила 3.4%, после отмены плацебо - 2.2%. Вероятность развития множественных переломов была выше при наличии низкотравматических переломов тел позвонков в анамнезе (на момент включения в исследование) и с увеличением продолжительности наблюдения. Не было выявлено различий по внепозвоночным переломам [9]. Анализ имеет ряд ограничений. Так, медиана наблюдения составила всего 6 месяцев; исследование изначально не было запланировано, поэтому результаты наблюдений неполные, ряд пациентов не были направлены на рентгенографию; не представляется возможным отследить, сочеталась ли потеря МПК с увеличением риска переломов; среди пациентов из группы плацебо процент выбывших из-за прогрессирования заболевания и необходимости начала альтернативного лечения был заведомо выше в группе плацебо. Вместе с тем, это лучшие данные, которые на сегодняшний день доступны.

В официальной резолюции Европейского медицинского агентства (EMA) было указано, что в течение периода наблюдения до 10 месяцев было зарегистрировано 114 пациентов, у которых произошли низкотравматические переломы после отмены деносумаба в рамках клинического исследования. В протоколе 20030216 частота новых переломов тел позвонков после отмены деносумаба и плацебо составила 12,7 и 12,4 на 100 пациентов-лет соответственно. Исходно группы не отличались по риску переломов. В протоколе 20060289 частота новых переломов после отмены деносумаба была несколько выше – 21,9 на 100 пациентов/лет по сравнению с теми, кто получал деносумаб после перевода из группы плацебо – 17,1 на 100 пациентов/лет. Пациенты, принявшие участие в исследовании 20060289, были старше и с большим количеством переломов, в том числе на лечении. В популяции более высокого риска регистрируется больше низкотравматических переломов во время тера-

пии и после ее отмены. В целом, количество пациентов, перенесших низкотравматичные переломы после отмены деносумаба, было даже несколько ниже, чем среди пациентов, получавших плацебо в обоих исследованиях.

Проанализировав представленную информацию, в том числе описанные клинические случаи развития множественных компрессионных переломов тел позвонков после отмены деносумаба, ЕМА не нашло биологического объяснения повышению риска развития множественных компрессионных переломов тел позвонков, хотя следует учитывать, что они развивались чаще у пациентов с переломами тел позвонков в анамнезе. ЕМА расценило развитие переломов после отмены деносумаба как естественное течение остеопороза и не рекомендовало вносить какие-либо изменения в инструкцию к препарату. ЕМА признает, что оптимальная продолжительность лечения деносумабом не установлена. Пересмотр необходимости смены терапии должен проводиться через 5 лет непрерывного лечения, и в популяциях высокого риска переломов терапия должна быть продолжена. Возможность полной отмены деносумаба рекомендуется изучить в рандомизированном исследовании отмены препарата [10].

Европейское общество кальцифицированных тканей (European Calcified Tissue Society, ECTS) опубликовало систематический обзор и свою позицию по отмене деносумаба [11]. Основным выводом анализа ECTS оставляет возможность развития множественных переломов тел позвонков после отмены деносумаба, хотя доказательств этого нежелательного явления и мер борьбы с этим эффектом остается недостаточно. Клиницисты и пациенты должны знать о существовании такого потенциального риска. При назначении деносумаба пересмотр необходимости продолжать лечение должен проводиться через 5 лет. Пациентам с высоким риском переломов оптимально продолжить терапию деносумабом до 10 лет, так как это эффективно и безопасно. При этом в группу высокого риска переломов предлагается относить пациентов с переломами тел позвонков в анамнезе и/или снижением МПК в шейке бедра более, чем -2.0 SD по Т-критерию. В качестве альтернативы пациенты также могут быть переведены на длительное лечение БФ. Пациенты, у которых риск развития новых переломов расценивается как низкий, могут прекратить лечение деносумабом, но у них необходимо рассмотреть возможность дальнейшей терапии бисфосфонатами для предупреждения повышения маркеров костного обмена и снижения МПК. В целом, лечение деносумабом не должно прекращаться без назначения альтернативной терапии [11].

Относительно продолжительности непрерывной терапии деносумабом также могут возникать некоторые вопросы. Продолжительность регистрационного исследования составила 3 года. Как было отмечено выше безопасно можно лечить деносумабом 5-10 лет. Вместе с тем, достижение Т-критерия -2.0 SD и выше по общему показателю проксимального отдела бедренной кости предупреждает развитие новых переломов [12]. Для доказательства концепции "лечение до цели" Ferrari, и соавт. проанализировали данные пациенток, включенных в исследование FREEDOM в течение 3-х лет ($n=3902$). Большая часть этих женщин была включена в продленную фазу исследования и они продолжали получать деносумаб в течение еще 5 лет, в целом до 8 лет непрерывной

терапии ($n=2343$). За время проспективного наблюдения у пациентов оценивали МПК после каждого внепозвоночного перелома по Т-критерию. Проводился анализ с учетом времени до возникновения внепозвоночного перелома и Т-критерия по общему показателю проксимального бедра. В результате было показано, что частота таких переломов ниже при более высоком Т-критерии в бедре. Уплотнение кривой, то есть прекращение нарастания частоты переломов наблюдалось при Т-критерии от -2 до -1 SD по общему показателю проксимального отдела бедренной кости. Обратная зависимость частоты переломов и значения Т-критерия на фоне лечения деносумабом сохранялась независимо от возраста или наличия предшествующих переломов [12].

Вместе с тем, схема перевода пациентов с деносумаба на альтернативную терапию остеопороза не отработана. Исследование DAPS, которое изначально было запланировано как исследование по оценке приверженности пациентов к проводимому лечению, показало, что назначение алендроната в течение года после применения деносумаба позволяет сохранить МПК [13]. В наблюдательном исследовании McClung, et.al. было показано, что у пациентов, которые получали лечение остеопороза (алендронат – 7; деносумаб – 5; ризедронат – 4; ибандронат – 2; терипаратид – 2 человека) после отмены деносумаба снижение МПК было менее значительным по сравнению с теми, кто отказался полностью от последующей терапии [14]. Вместе с тем, назначение золедроновой кислоты через 6 месяцев после последней инъекции деносумаба не позволило удержать МПК у всех 6 пациенток, получавших лечение деносумабом в течение 7 лет [15]. Похожий результат был получен у 22 женщин, получивших инфузию золедроновой кислоты после 5 инъекций деносумаба. Вместе с тем, низкотравматичные переломы тел позвонков не были выявлены ни у одной из этих женщин. Необходимо отметить, что 13 пациенток из 22 ранее получали бисфосфонаты [16]. Лечение бисфосфонатами до назначения деносумаба позволяло предупредить подъем маркера костной резорбции после отмены деносумаба и в более раннем исследовании [17]. Необходимо также упомянуть результаты группы пациентов, участвующих в исследовании FRAME, которые получали лечение ромосозумабом (препарат анаболической терапии, пока не зарегистрированный в России) или плацебо в течение 1 года, далее обе группы получали лечение деносумабом в течение двух лет. После перевода на деносумаб сохранялся низкий риск переломов, достигнутый на ромосозумабе [18].

В одном центре было проведено наблюдательное исследование назначения золедроновой кислоты 11 пациентам через 65 дней после просроченной инъекции деносумаба, еще 5 пациентам назначали ризедронат, троих оставляли без лечения. Только пациентам, получившим инфузию золедроновой кислоты, удалось сохранить большую часть приобретенной МПК. Промежуточный результат был зарегистрирован у ризедроната, тогда как не получавшие лечения после отмены, потеряли до 90% МПК, прибавленной во время терапии деносумабом [19].

Некоторые опасения также вызывает перевод с деносумаба на терипаратид, так как в исследовании DATA при таком режиме лечения наблюдалась выраженная потеря МПК, особенно в шейке бедра. Хотя с течением

времени была выявлена небольшая положительная динамика МПК, к переводу с деносумаба на терипаратид следует относиться с осторожностью, и оптимально было бы добавить терипаратид к проводимой терапии деносумабом в случае сомнений в эффективности монотерапии деносумабом [20].

Деносумаб эффективно предупреждает низкоэнергетические переломы тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости и внепозвоночные переломы. Терапевтический эффект деносумаба сохраняется в течение 10 лет применения, что проявляется постоянным повышением МПК и сохранением на низком уровне риска переломов. По сравнению с БФ деносумаб способствует более высокому приросту МПК, а назначенный после их применения, в том числе золедроновой кислоты, приводит к дальнейшему увеличению МПК.

После прекращения введения деносумаб полностью элиминируется из организма, что сопровождается повышением маркеров костного обмена, снижением МПК и увеличением риска переломов до уровня, который был зарегистрирован у лиц, получавших плацебо, а в группах пациентов с высоким риском переломов возможно значительное возрастание риска множественных переломов тел позвонков. Изменения, выявленные после отмены деносумаба, являются следствием обратимости терапевтического эффекта и естественного течения остеопороза. Каждый случай отмены деносумаба должен рассматриваться индивидуально.

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ОСТЕОПОРОЗУ

Совет экспертов рекомендует:

1. У лиц с высоким риском переломов (при наличии в анамнезе низкоэнергетических переломов тел позвонков, проксимального отдела бедра и/или множественных переломов периферических костей либо при появлении переломов на фоне лечения деносу-

мабом) оптимально продолжать лечение деносумабом до 10 лет, так как в течение этого периода времени его применение эффективно и безопасно;

2. У лиц с умеренным риском переломов (низкая МПК или высокий FRAX без предшествующих переломов) лечение должно проводиться в течение не менее 3-х лет (при невозможности контролировать МПК) или до достижения цели - увеличение МПК по Т-критерию до $-2,0SD$ и выше, при отсутствии низкотравматических переломов во время лечения деносумабом;
3. Через 6 месяцев после прекращения лечения деносумабом (6 мес. от последней инъекции) всем пациентам рекомендуется назначение таблетированных БФ или золедроновой кислоты. При назначении золедроновой кислоты требуется дополнительный перерыв до 65 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что полученные выводы и рекомендации сделаны на основании результатов наблюдательных исследований. Дальнейшее изучение эффектов отмены антиостеопоротических препаратов, поиска суррогатных критериев, определяющих необходимость продолжения, отмены или смены терапии остеопороза, а также этапов перевода с одной терапии на другую и продолжительности этой терапии являются приоритетными направлениями будущих исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в работе совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу, внесли значительный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы Эндокринологии. - 2017. - Т. 63. - №6. - С. 392-426. [Melnichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2018;63(6):392-426. (In Russ).] doi: 10.14341/probl2017636392-426
2. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011;48(4):677-692. doi: 10.1016/j.bone.2010.11.020.
3. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-765. doi: 10.1056/NEJMoa0809493
4. 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(7):513-523. doi: 10.1016/s2213-8587(17)30138-9
5. 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. doi: 10.1007/s00198-014-2692-7
6. Miller PD, Pannaciuoli N, Brown JP, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocr Metab*. 2016;101(8):3163-3170. doi: 10.1210/nc.2016-1801
7. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Краткое изложение клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза Российской ассоциации эндокринологов // Остеопороз и остеопатии. - 2016. - Т. 19. - №3. - С. 28-36. [Melnichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Summary of Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis of the Russian Association of Endocrinologists. *Osteoporosis and bone diseases*. 2016;19(3):28-36. (In Russ).] doi: 10.14341/osteo2016328-36
8. Brown JP, Roux C, Törring O, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Trial. *J Bone Miner Res*. 2013;28(4):746-752. doi: 10.1002/jbmr.1808
9. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):190-198. doi: 10.1002/jbmr.3337
10. Assessment report: Prolia, international non-proprietary name: denosumab. Procedure No. EMEA/H/C/001120/II/0062 EMA/493205/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). June

- 22, 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001120/WC500233877.pdf. Accessed June 15, 2018.
11. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003
 12. Ferrari S, Libanati C, Lin C, et al. Relationship between total hip BMD T-score and incidence of nonvertebral fracture with up to 8 years of denosumab treatment. Proceedings of the 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67:1-4046. doi: 10.1002/art.39448
 13. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2011;23(1):317-326. doi: 10.1007/s00198-011-1780-1
 14. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, et al. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int*. 2017;28(5):1723-1732. doi: 10.1007/s00198-017-3919-1
 15. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone Loss After Denosumab: Only Partial Protection with Zoledronate. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(4):371-374. doi: 10.1007/s00223-017-0288-x
 16. Lehmann T, Aeberli D. Possible protective effect of switching from denosumab to zoledronic acid on vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):3067-3068. doi: 10.1007/s00198-017-4108-y
 17. Uebelhart B, Rizzoli R, Ferrari SL. Retrospective evaluation of serum CTX levels after denosumab discontinuation in patients with or without prior exposure to bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2017;28(9):2701-2705. doi: 10.1007/s00198-017-4080-6
 18. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res*. 2018. doi: 10.1002/jbmr.3427
 19. Horne AM, Mihov B, Reid IR. Bone Loss After Romosozumab/Denosumab: Effects of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2018;103(1):55-61. doi: 10.1007/s00223-018-0404-6.
 20. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9999):1147-1155. doi: 10.1016/s0140-6736(15)61120-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [**Zhanna E. Belaya**, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 117036, Russia, Moscow, Dmitriya Uljanova street, 11]; телефон: +7 499 124-58-32; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

John P. Bilezikian, MD, PhD, professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1570-2617>; e-mail: ude.aibmuloc.cmuc@2bpj.com

Ершова Ольга Борисовна, д.м.н., проф. [**Olga B. Ershova**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7167-2187>; eLibrary SPIN: 8238-8201; e-mail: yarosteoporosis@list.ru

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., проф. [**Olga M. Lesnyak**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0143-0614>; eLibrary SPIN: 6432-4188; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru

Лариса Александровна Марченкова, к.м.н. [**Larisa A. Marchenkova**, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 9619-8004; e-mail: MarchenkovaLA@nmc.msk.ru

Светлана Семеновна Родионова, д.м.н., проф. [**Svetlana S. Rodionova**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2726-8758>; eLibrary SPIN: 3529-8052; e-mail: rod06@inbox.ru

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [**Liudmila Y. Rozhinskaya**, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: rozhinskaya@rambler.ru

Торопцова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук [**Natalia V. Toroptsova**, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4739-4302>; eLibrary SPIN: 5650-2058; e-mail: torop@irramn.ru

Светлана Владимировна Юренева, д.м.н. [**Svetlana V. Yureneva**, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; eLibrary SPIN: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Юренева С.В.. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований Деносумаба и резолюция Совета Экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №1. — С.17-22. doi: 10.14341/osteo9760

TO CITE THIS ARTICLE:

Belaya ZE, Bilezikian JP, Ershova OB, Lesnyak OM, Marchenkova LA, Rodionova SS, Rozhinskaya LY, Toroptsova NV, Yureneva SV. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(1):17-22. doi: 10.14341/osteo9760