

Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносумаб для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению

Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Смирнов А.В.

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

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

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова;
torop@irramn.ru

Contact:
Natalia Toroptsova;
torop@irramn.ru

Поступила 14.03.17

Цель – оценить эффективность, переносимость и приверженность лечению деносумабом у женщин с постменопаузальным остеопорозом (ОП) в ходе трехлетнего проспективного наблюдения в условиях рутинной клинической практики.

Материал и методы. В исследование включены 48 женщин (средний возраст $65,2 \pm 9,1$ года) с постменопаузальным ОП; набор пациенток осуществлялся с апреля 2013 г. по март 2014 г. Всем больным проводилась денситометрия трех областей, определялось содержание кальция, креатинина, щелочной фосфатазы в динамике и витамина D при включении в исследование. Каждые 6 мес фиксировались неблагоприятные реакции.

Результаты и обсуждение. 92% больных получали деносумаб в течение года, 81,25% – двух лет, а 66,7% – трех лет. У 5 (10,4%) женщин с низким риском переломов по FRAX® в ходе лечения показатели минеральной плотности кости (МПК) достигли уровня остеопении или нормы, и они были переведены на прием только препаратов кальция и витамина D. Через 3 года отмечался достоверный прирост МПК на 8,54% в поясничном отделе позвоночника, на 4,77% в шейке бедренной кости, на 5,65% во всем проксимальном отделе бедра и на 1,99% в дистальном отделе предплечья. Предшествующий прием других антиостеопоротических препаратов не снижал эффективность лечения деносумабом. Не было отмечено ни одного случая клинического перелома за 3 года наблюдения. Соблюдение режима дозирования было отмечено у 90,6% женщин, закончивших трехлетнее наблюдение. На приверженность лечению не оказывали влияние возраст, семейное положение, уровень образования, время на дорогу до клиники, наличие переломов бедра у родителей, переломы в анамнезе, длительность ОП и предшествующая терапия.

Заключение. Проведенное трехлетнее проспективное наблюдение, выполненное в условиях реальной клинической практики, показало, что деносумаб – эффективное и безопасное средство для лечения больных с постменопаузальным ОП.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз; деносумаб; минеральная плотность кости; приверженность лечению; эффективность лечения.

Для ссылки: Торопцова НВ, Никитинская ОА, Смирнов АВ. Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносумаб для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):261-266.

THREE YEARS' EXPERIENCE WITH THE BIOLOGICAL AGENT DENOSUMAB USED TO TREAT WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: EFFICACY, SAFETY AND TREATMENT ADHERENCE Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Smirnov A.V.

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of denosumab and adherence to treatment with this drug in women with postmenopausal osteoporosis (OP) during a three-year prospective study under the conditions of routine clinical practice

Subjects and methods. The investigation included 48 women (mean age 65.2 ± 9.1 years) with postmenopausal OP; the patients were recruited in April 2013 to March 2014. All the patients underwent densitometry of three regions and determination of the levels of calcium, creatinine, and alkaline phosphatase over time and vitamin D at inclusion into the study. Adverse events were recorded every 6 months.

Results and discussion. 92% of the patients received denosumab during a year, 81.25 and 66.7% – for two and three years, respectively. In 5 (10.4%) women with a low fracture risk according to the FRAX®, during the treatment their bone mineral density (BMD) reached the level seen with osteopenia or normal levels; and the patients were switched to use only calcium and vitamin D. After 3 years, there were significant BMD increases in the lumbar spine by 8.54%, in the femoral neck by 4.77%, in the entire proximal femur by 5.65%, and in the distal forearm by 1.99%. The prior use of other antiosteoporotic drugs did not reduce the efficiency of denosumab treatment. There was no clinical fractures during a 3-year follow-up. Compliance with dosage regimen was observed in 90.6% of the women who completed the three-year follow-up. Age, marital status, education level, time taken to reach a clinic, parental hip fractures, a history of fractures, duration of OP, and previous treatment did not influence treatment adherence.

Conclusion. The three-year prospective follow-up in real clinical practice has shown that denosumab is an effective and safe agent to treat patients with postmenopausal OP.

Key words: postmenopausal osteoporosis; denosumab; bone mineral density; treatment adherence; efficiency of treatment.

For reference: Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Smirnov AV. Three years' experience with the biological agent denosumab used to treat women with postmenopausal osteoporosis: Efficacy, safety and treatment adherence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):261-266 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-261-266>

Лечение остеопороза (ОП), как любого хронического заболевания, должно проводиться длительно — 3–5 лет, а в некоторых случаях этот период может достигать 8–10 лет и более [1]. Применяемые сегодня антиостеопоротические лекарственные препараты доказали свою эффективность в снижении риска низкотравматичных переломов (например, падении с высоты собственного роста, натуживании или спонтанно, без видимого силового воздействия) в ходе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, проводившихся в течение 3 лет и более. На фоне лечения происходит нормализация костного обмена, увеличение минеральной плотности кости (МПК) и улучшается их микроархитектоника. Следует помнить, что в клинических исследованиях участвуют больные, удовлетворяющие строгим критериям включения и не имеющие заболеваний и состояний, которые перечислены в критериях исключения. Кроме того, все участники этих исследований принимают препарат по схеме, разработанной для конкретного испытываемого лекарственного средства. В реальной клинической практике полноценный эффект антиостеопоротических препаратов очень часто зависит не только, например, от наличия той или иной сопутствующей патологии или уровня витамина D в сыворотке крови, но и в не меньшей степени от тщательности соблюдения рекомендаций по их применению, что относится не только к пероральным, но и к парентеральным препаратам. Кроме того, нередко нам приходится менять антиостеопоротический препарат в ходе лечения, что может быть связано не только с его недостаточной эффективностью, но и с возникновением неблагоприятных реакций (НР), а также с появлением препаратов с более привлекательными способом и частотой введения.

В настоящее время у врачей имеется большой выбор лекарственных препаратов для лечения ОП. Наиболее широко во всем мире применяются бисфосфонаты, которые находятся в арсенале врачей уже более 40 лет и имеют разные режимы и способы введения. Однако их пероральный прием может вызывать НР со стороны желудочно-кишечного тракта, а внутривенное введение у части больных сопровождается гриппоподобной реакцией, что приводит в конечном итоге к отмене препарата. Кроме того, парентеральное введение бисфосфонатов проводится в медицинском учреждении, а пожилым пациентам не всегда удается добраться до него, что также может негативно влиять на комплаентность больных. Наше проспективное наблюдение показало, что приверженность применению пероральных бисфосфонатов у больных ревматоидным артритом и ОП в течение 2 лет составляла 28%, а через 3 года — лишь 15%, при внутривенном же введении — 23 и 15% соответственно [2].

Сегодня альтернативой бисфосфонатам может служить генно-инженерный биологический препарат деносумаб (ДС), который вводится подкожно 1 раз в 6 мес и представляет собой полное человеческое моноклональное антитело. Он также обладает антирезорбтивным действием, т. е. уменьшает разрушение костей. Однако по механизму действия ДС отличается от бисфосфонатов, которые снижают костную резорбцию за счет ингибирования фарнезилпиروفосфатсинтазы и нарушения пренилирования G-белков в остеокластах (ОК) при их поглощении, что в конечном итоге ведет к гибели ОК —

апоптозу. ДС действует более физиологично, ингибируя лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). Это препятствует связыванию с самим рецептором активатора ядерного фактора каппа В (RANK), находящимся на незрелых ОК, что предотвращает их созревание, и на зрелых ОК, снижая их функциональную активность и выживание [3]. При этом воздействие ДС на костную ткань обратимо [4]. Так, в клиническом исследовании было показано, что отмена ДС после двухлетней терапии приводила к увеличению уровней маркеров костного обмена и снижению МПК в среднем на 6% за следующие 12 мес, однако значения МПК оставались достоверно более высокими, чем в группе, получавшей плацебо в течение 36 мес. В то же время возобновление терапии ДС опять вело к снижению уровня маркеров ниже исходного и повышению МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, достигавшей к 48-му месяцу наблюдения значений, которые регистрировались после 24 мес непрерывной терапии [5]. Предрегистрационное трехлетнее многоцентровое плацебоконтролируемое клиническое исследование FREEDOM продемонстрировало не только достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра (на 9,2 и 6,0% соответственно), но и статистически значимое снижение риска переломов позвонков на 68%, периферических костей — на 20% и проксимального отдела бедра — на 40% у женщин с постменопаузальным ОП [6].

В настоящее время имеются данные по 8-летнему использованию ДС в ходе продления исследования II фазы и исследования FREEDOM, которые показали схожие данные по дальнейшему увеличению МПК на 16,5 и 18,4% в поясничном отделе позвоночника соответственно и на 6,8 и 8,3% — в проксимальном отделе бедра в целом [7, 8].

Преимуществом ДС перед парентеральными бисфосфонатами является его подкожное введение, а также то, что препарат продается уже в виде наполненного шприца и имеет инструкцию по применению для самостоятельного введения.

Целью нашей работы было оценить эффективность, переносимость и приверженность лечению у женщин с постменопаузальным ОП, начавших лечение ДС в ходе трехлетнего проспективного наблюдения.

Материал и методы

В исследование включены 48 женщин в постменопаузе (средний возраст — $65,2 \pm 9,1$ года), у которых диагностирован ОП по критериям Всемирной организации здравоохранения хотя бы в одном из отделов осевого скелета [Т-критерий $\leq -2,5$ стандартного отклонения (СО)] или остеопения (Т-критерий от -1 до -2,5 СО) при наличии в анамнезе низкотравматичного перелома, в возрасте старше 40 лет и которым в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Центр остеопороза Минздрава России) было рекомендовано лечение ДС. Набор пациентов осуществлялся с апреля 2013 г. по март 2014 г. У 16 (33,3%) женщин ОП был диагностирован впервые, 32 (66,7%) — диагноз был поставлен ранее (средняя длительность заболевания — $4,9 \pm 1,7$ года). Для включения в программу наблюдения все пациентки подписали информированное согласие на обработку обезличенных данных их медицинской документации.

Подкожное введение препарата в течение первого года 1 раз в 6 мес проводилось в процедурном кабинете консультативного отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Остальные инъекции могли выполняться здесь же, но также и самостоятельно или в поликлинике по месту жительства. Во время очередного визита пациентка приносила упаковку препарата с датой его введения, указанной на ней. Все женщины дополнительно получали препараты кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (800–2000 МЕ).

Эффективность оценивали по динамике МПК в трех отделах скелета, включая поясничный отдел позвоночника (L_{1–IV}), проксимальный отдел бедра и дистальный отдел предплечья недоминантной руки. Переломы регистрировались как НР. Характеристика женщин представлена в табл. 1.

Приверженность терапии оценивали по:

1) настойчивости пациента, которая считалась приемлемой, если вторая инъекция выполнялась в пределах 6 мес + 8 нед после предыдущего введения;

2) соблюдению режима дозирования, если последующая инъекция выполнялась в пределах 6 мес ± 4 нед после предыдущего введения.

Кроме того, рассчитывался коэффициент покрытия лекарством (КПЛ, medication coverage ratio) — процент дней, в течение которых пациент был под действием лекарственного препарата после получения инъекции, при этом каждая инъекция ДС по инструкции обеспечивает 6-месячное покрытие.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica для Windows 8.0 (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

За первый год наблюдения 44 (92%) больных получили вторую подкожную инъекцию ДС в течение 6 мес + 8 нед после первого введения и были отнесены к настойчивым пациентам. Режим дозирования выполнили 43 (90%) женщины, а средний КПЛ составил 95,9%. Четыре женщины сделали только по одному введению препарата, а затем отказались продолжить лечение, что было связано с высокой его стоимостью.

Три инъекции получили 42 (87,5%) пациентки, а четыре — 39 (81,25%). Все пациентки сделали инъекции также в период 6 мес ± 4 нед после предыдущего введения; таким образом, они были настойчивыми и соблюдали режим дозирования. В течение второго года от продолжения терапии ДС отказались 4 женщины, что также было связано с невозможностью приобретения препарата по экономическим причинам (три человека) или улучшением показателей МПК до уровня остеопении и отсутствием переломов в анамнезе (одна пациентка).

На третий год наблюдения пятое и шестое введения ДС были сделаны 36 (75%) и 32 (66,7%) больным соответственно. Трое больных больше не пришли на визит в клинику и связаться с ними не представилось возможным, а четыре женщины с низким показателем FRAX® и МПК, соответствующей остеопении или норме во всех областях измерения, перешли на прием только кальция и витамина D.

Из 32 пациенток, получивших 6 подкожных введений ДС за 3 года наблюдения, соблюдали режим дозирования всех инъекций 29 (90,6%) человек, а средний КПЛ за этот период составил 92,3%.

Проведенный одновариантный анализ таких факторов, как возраст, семейное положение, уровень образования, время на дорогу до клиники, наличие переломов бедра у родителей, переломы в анамнезе и их локализация, длительность ОП и предшествующая его терапия, значенные Т-критерия в любой из измеренных областей скелета, не выявил их влияния на приверженность лечению в течение 12 мес. Анализ через 24 и 36 мес также не выявил каких-либо факторов, повлиявших на решение продолжить принимать препарат.

Динамика МПК на фоне лечения после 12, 24 и 36 мес наблюдения представлена в табл. 2. Нами был отмечен

Таблица 1 Характеристика женщин при включении в исследование

Параметр	Значение
Возраст, годы, M±σ	65,2±9,1
Время после постановки диагноза ОП, годы, M±σ	7,0±6,4
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	24,3 [22,3; 28,1]
Число больных с впервые поставленным диагнозом ОП, n (%)	16 (33,3)
Число больных, получавших терапию по поводу ОП в течение предшествующего года, n (%):	
всего	32 (66,7)
бисфосфонаты	19 (39,6)
стронция ранелат	6 (12,5)
препараты кальция и витамина D	7 (14,6)
МПК L _{1–IV} , г/см ² , M±σ	0,766±0,14
Т-критерий L _{1–IV} , Me [25-й; 75-й перцентили]	-2,7 [-4,8; -2,0]
МПК шейки бедра, г/см ² , M±σ	0,618±0,08
Т-критерий шейки бедра, Me [25-й; 75-й перцентили]	-2,1 [-3,3; -1,7]
МПК всего проксимального отдела бедра, г/см ² , M±σ	0,741±0,09
Т-критерий всего проксимального отдела бедра, Me [25-й; 75-й перцентили]	-1,7 [-3,5; -0,5]
МПК дистального отдела предплечья, г/см ² , M±σ	0,506±0,06
Т-критерий дистального отдела предплечья, Me [25-й; 75-й перцентили]	-2,9 [-5,1; -0,5]
Переломы, n (%):	
всего	32 (66,7)
позвонок	14 (29,2)
периферические	18 (37,5)
Переломы бедра у родителей, n (%):	
есть	8 (16,7)
нет	29 (60,4)
нет данных	11 (22,9)
Средний показатель FRAX®, %, M±σ	20,1±7,5
Низкий показатель FRAX®, n (%)	23 (48)
Высокий показатель FRAX®, n (%)	25 (52)
Уровень 25(OH)D, нг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	22,1 [8,1; 54,3]
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л, M±σ	2,41±0,1
Щелочная фосфатаза, ед/л, M±σ	79,6±32,2
Креатинин, мкмоль/л, M±σ	67,4±12,1

Таблица 2 Средний прирост МПК в различных отделах скелета на фоне лечения деносумабом в течение 3 лет по сравнению с исходными данными, %, $M \pm \delta$

ΔМПК	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
L _{1-IV}	5,13±3,71*	7,76±3,96*	8,54±5,99*
Шейки бедра	1,92±3,82**	3,01±3,77**	4,77±2,72*
Всего проксимального отдела бедра	2,77±3,31**	3,6±2,85*	5,65±3,26**
Дистального отдела предплечья	0,65±3,46	1,55±2,62***	1,99±3,96***

Примечание. * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$.

достоверный прирост МПК в осевом скелете (позвоночнике и проксимальном отделе бедра), который выявлялся уже после 6 мес наблюдения. В дистальном отделе предплечья статистически значимое увеличение МПК наблюдалось через 2 года после начала терапии ДС.

При анализе динамики МПК у женщин, получавших какую-либо антиостеопоротическую терапию до назначения ДС, и в группе пациентов, не получавших ранее такого лечения, достоверных различий не наблюдалось ни по одной области измерения МПК. Также нами не выявлено различий в динамике МПК при статистической обработке отдельно по каждой группе препаратов для лечения ОП, назначавшихся в течение последнего года до включения в проспективное наблюдение, по сравнению с больными, которым такая терапия не проводилась.

Анализ прироста МПК у пациентов в зависимости от длительности предшествующего лечения бисфосфонатами не показал значимого ее влияния на эффективность ДС в течение всего трехлетнего периода наблюдения. В то же время следует отметить, что в течение первого года лечения ДС наиболее низкой в среднем динамике МПК была у лиц, принимавших бисфосфонаты не менее 3 лет до назначения ДС (3,01; 1,29 и 1,68% соответственно в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедра), в то время как у женщин, начавших лечение впервые, эти показатели соста-

вили 5,42; 2,91 и 3,6% соответственно. Однако различия были достоверны только для МПК поясничного отдела позвоночника ($p = 0,05$). Через 2 и 3 года после начала лечения эти различия практически нивелировались (см. рисунок).

Не было различий в динамике МПК в зависимости от исходного уровня витамина D в сыворотке крови.

Случаев гипокальциемии зафиксировано не было, уровень кальция в крови за время наблюдения статистически значимо не изменился. Через 6 мес после начала лечения выявлено достоверное снижение уровня общей щелочной фосфатазы, которое было несколько более выражено, но без статистической достоверности, у пациентов, не получавших ранее антиостеопоротические препараты. Уровень щелочной фосфатазы оставался более низким, чем на момент включения, через 12, 24 и 36 мес после начала терапии. Уровень креатинина за весь период наблюдения достоверно не менялся (табл. 3).

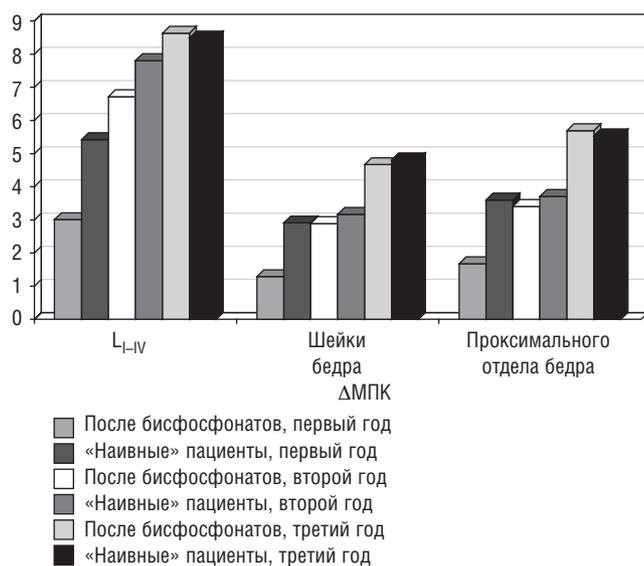
За период наблюдения не зафиксировано ни одного случая периферического перелома или клинического перелома позвоночника при низком уровне травмы. Показатели роста у пациентов во время всего наблюдения оставались стабильными, средний рост составлял 157,8±5,2 см при включении и 157,3±5,8 см через 3 года, при этом не было отмечено снижения роста на 2 см и более ни у одной пациентки. Лишь одна больная сообщила о высыпаниях на коже через месяц после первой инъекции, однако связь с подкожным введением ДС врач отметил как сомнительную. При повторном введении препарата кожных высыпаний не было.

Обсуждение

В наше проспективное наблюдение были включены 48 женщин. У 16 (33,3%) ОП был диагностирован впервые, а у 32 пациенток диагноз был поставлен ранее, и 19 из них получали бисфосфонаты: 3 (16%) – в течение 1 года, 5 (26%) – 2 лет, а 11 (69%) – 3 лет и более.

Отмечался достоверный прирост МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра уже через 6 мес после начала терапии, а через год он в среднем составил чуть более 5% в поясничном отделе позвоночника, около 1,8% в шейке бедра и почти 2,8% в проксимальном отделе бедра в целом. Через 3 года у пациенток, получивших все 6 инъекций препарата, увеличение МПК в среднем достигло 8,54; 4,77 и 5,65% соответственно, что согласуется с данными, полученными в ходе клинических испытаний [6, 9, 10].

Мы не наблюдали достоверных различий динамики МПК в любой из измеряемых областей между больными, получавшими и не получавшими ранее антиостеопоро-



Динамика МПК у больных, которые до назначения ДС не менее 3 лет получали бисфосфонаты, и пациенток, которым ранее терапия по поводу ОП не проводилась («наивных»)

Таблица 3 Биохимические показатели сыворотки крови в динамике на фоне лечения ДС, М±δ

Показатель	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 24 мес	Через 36 мес
Кальций, ммоль/л	2,43±0,10	2,37±0,13	2,39±0,14	2,38±0,11
Щелочная фосфатаза, ед/л	57,4±18,3*	62,4±25,7*	61,3±21,4*	65,7±17,7**
Креатинин, мкмоль/л	67,5±10,4	66,2±11,8	65,3±19,6	69±14,9

Примечание. * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$.

тические препараты. В то же время в течение первого года наблюдения прирост МПК в поясничном отделе позвоночника пациенток, не получавших ранее антиостеопоротической терапии, был достоверно более высоким, чем у тех, кто не менее 3 лет получал бисфосфонаты. Исследование III фазы STAND, в котором часть больных были переведены с алендроната на ДС, также показало, что прирост МПК у женщин с постменопаузальным ОП зависел от длительности предшествующего лечения бисфосфонатами: положительная динамика МПК была наиболее выраженной у лиц, получавших до этого алендронат 6–12 мес, а наименьшей – у тех, кто получал его больше 24 мес [11].

Не было различий в динамике МПК в зависимости от исходного уровня витамина D в сыворотке крови; это, возможно, связано с тем, что все пациенты, имевшие показатели 25(OH)D менее 20 нг/мл, принимали холекальциферол в дозе 50 000 МЕ, а затем получали дополнительно витамин D₃ из расчета 2000 МЕ в день, в то время как остальные женщины принимали его по 800 МЕ в день.

Нами выявлено достоверное снижение уровня общей щелочной фосфатазы уже через 6 мес после первого подкожного введения ДС, сохранявшееся в течение всего периода наблюдения, что косвенно может служить доказательством снижения костного обмена на фоне проводимого лечения; при этом оно было наиболее выражено у лиц, не получавших ранее бисфосфонаты. Не было случаев гипокальциемии, что связано, во-первых, с тем, что у всех больных до введения ДС был достаточный уровень кальция в сыворотке крови, и, во-вторых, с тем, что все пациентки дополнительно получали кальций и витамин D.

Имеются данные, что примерно половина больных в клинической практике прекращают прием антиостеопоротических препаратов в течение года после начала лечения [12]. В нашей выборке в течение первого года 95% пациенток получили две инъекции ДС, при этом отказ двух (5%) женщин от продолжения лечения не связан с побочным действием препарата. За второй год наблюдения три инъекции получили 87,5%, а четыре – 81,25% больных. В течение третьего года пятое и шестое введения ДС были сделаны соответственно 75 и 66,7% из первоначально включенных в исследование больных. Следует обратить внимание на то, что четыре женщины с низким показателем FRAX®, у которых в анамнезе не было переломов позвонков, а показатели МПК достигли уровня, соответствующего остеопении или норме, во всех областях измерения, перешли на прием только кальция и витамина D. Основной причиной отказа от терапии была стоимость ДС и невозможность получить его по льготному рецепту. Наши данные по приверженности в течение года соответствуют показателям настой-

чивости пациентов в лечении этим препаратом, полученным в четырех странах Европы (Германия, Австрия, Греция и Бельгия), которая составила 87–95,3% [13]. При этом настойчивость в лечении (как в нашей работе, так и в европейских странах) была в 1,5–10 раз выше, чем у больных, получавших бисфосфонаты (7,2–58%) [14, 15]. В то же время в работе, представленной авторами из Германии, которые оценивали приверженность лечению ДС и различными бисфосфонатами в течение 2 лет у 45 592 больных, были выявлены более низкие показатели приверженности [16]. Так, через 1 и 2 года лечения она составила 55,9 и 39,8% для ДС и 33,8 и 20,9% для золедроновой кислоты соответственно.

На приверженность лечению у наших больных не оказывали влияния возраст, семейное положение, уровень образования, время на дорогу до клиники, наличие переломов бедра у родителей, переломы в анамнезе и их локализация, длительность ОП и предшествующая его терапия, значение Т-критерия в любой из оценивавшихся областей скелета. А в европейском исследовании было выявлено достоверное влияние на приверженность наличия перелома бедра у родителей (в Австрии) и времени, которое затрачивалось на дорогу до клиники (в Бельгии). Наличие двух и более переломов у пациентов в анамнезе ассоциировалось с увеличением приверженности в Австрии и, в то же время, со снижением ее в Германии и Бельгии [13].

Наше исследование имело ряд ограничений. Во-первых, наблюдение проводилось на небольшой по объему выборке, а во-вторых, пациентки наблюдались в специализированном Центре остеопороза, что могло повлиять на их приверженность терапии ОП.

Таким образом, проведенное трехлетнее проспективное наблюдение, выполненное в условиях клинической практики специализированного Центра остеопороза, показало, что ДС – эффективное и безопасное средство для лечения больных с постменопаузальным ОП. При длительном применении препарат одинаково эффективен как у впервые начавших лечение пациентов, так и у лиц, получавших ранее антиостеопоротическую терапию. Приверженность лечению ДС за этот период составила 66,7%, при этом КПЛ был 96±11%.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк ОМ, редактор. Остеопороз: Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с. [Lesnyak OM, editor. *Osteoporoz: Rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis: A guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p.].
2. Торопцова НВ, Никитинская ОА. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом. Русский медицинский журнал. 2014;(7):491-4 [Toropectsova NV, Nikitinskaya OA. Adherence to the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;(7):491-4 (In Russ.)].
3. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337-42. doi: 10.1038/nature01658
4. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al; for the AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006;354:821-31. doi: 10.1056/NEJMoa044459
5. 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;43:222-9. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.007
6. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al; for the FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493
7. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):227-35. doi: 10.1007/s00198-012-2052-4. Epub 2012 Jul 10.
8. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 2015 Dec;26(12):2773-83. doi: 10.1007/s00198-015-3234-7. Epub 2015 Jul 23.
9. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2149-57. doi: 10.1210/jc.2007-2814
10. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*. 2009;24:153-61. doi: 10.1359/jbmr.0809010
11. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):72-81. doi: 10.1359/jbmr.090716
12. Silverman SL, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10:118-22. doi: 10.1007/s11926-008-0021-x
13. Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, et al. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2479-89. doi: 10.1007/s00198-015-3164-4
14. Hadji P, Claus V, Ziller V, et al. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2012;23:223-31. doi: 10.1007/s00198-011-1535-z
15. Lakatos P, Toth E, Cina Z, et al. Persistence & compliance to treatment for osteoporosis in postmenopausal women in Hungary: a retrospective cohort study. *Value Health*. 2013;16:A567-8. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.1516
16. 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.