

# Приверженность лечению деносунабом, его эффективность и безопасность в клинической практике у женщин с постменопаузальным остеопорозом

Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Короткова Т.А., Демин Н.В.

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

Приверженность лечению антиостеопоротическими препаратами является одним из важных факторов, вносящих вклад в их эффективность при длительном лечении. Приверженность оценивается по двум основным направлениям: во-первых, как длительно принимается препарат, и, во-вторых, соблюдается ли режим дозирования.

**Пациенты и методы.** В статье представлены данные 12-месячного проспективного наблюдения за 40 женщинами с постменопаузальным остеопорозом (ОП), начавших лечение генно-инженерным препаратом деносунабом.

**Результаты и обсуждение.** Достоверный прирост минеральной плотности кости через 12 мес наблюдения составил 4,97% в поясничном отделе позвоночника, 3,2% – в шейке бедра, 3,0% – в общем показателе бедра. Предшествующий прием других противоостеопоротических препаратов не снижал эффективности лечения деносунабом. Не было случаев остеопоротических переломов за год наблюдения. Две инъекции деносунабома (годовой курс) получили 95% пациенток, при этом соблюдение режима дозирования было отмечено у 90% женщин. На приверженность лечению в течение 12 мес не оказывали влияния 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 одногодичное проспективное наблюдение, выполненное в условиях амбулаторной практики, показало, что деносунабом – эффективное и безопасное средство для лечения больных с постменопаузальным ОП, а режим дозирования, подразумевающий редкое его введение (2 раза в год подкожно), обеспечил высокую приверженность терапии.

**Ключевые слова:** постменопаузальный остеопороз; деносунабом; клиническая практика; минеральная плотность кости; приверженность лечению.

**Контакты:** Наталья Владимировна Торопцова; [torop@irramn.ru](mailto:torop@irramn.ru)

**Для ссылки:** Торопцова НВ, Никитинская ОА, Короткова ТА, Демин НВ. Приверженность лечению деносунабом, его эффективность и безопасность в клинической практике у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Современная ревматология. 2015;9(4):48-53.

## *Adherence to treatment with denosumab, its efficacy and safety in women with postmenopausal osteoporosis in clinical practice*

*Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Korotkova T.A., Demin N.V.  
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

*Adherence to treatment with antiosteoporotic drugs is one of the most important factors contributing to their efficacy during longterm therapy. The adherence is assessed by two main lines: firstly, how long a drug is taken and, secondly, whether its dosage regimen is adhered.*

**Subjects and methods.** *The paper gives the data of a 12-month prospective follow-up study of 40 women with postmenopausal osteoporosis (OP) who initiated treatment with the biological agent denosumab.*

**Results and discussion.** *After the 12-month follow-up, the significant bone mineral density increase was 4.9% in the lumbar spine, 3.2% in the femoral neck, and 3.0% in the total hip. The previous administration of other antiosteoporotic drugs did not lower the efficiency of denosumab therapy. There were no cases of osteoporotic fractures during 1-year follow-up. 95% of the patients received two denosumab injections (an annual cycle); moreover, 90% of the women were noted to adhere to the dosage regimen. Age, marital status, level of education, time taken to reach the clinic, parental femoral fractures, a history of fractures, duration of OP, and previous therapy had no impact on treatment adherence during 12 months.*

**Conclusion.** *The one-year prospective follow-up study of the outpatients demonstrated that denosumab was an effective and safe agent for the treatment of patients with postmenopausal OP and its dosage regimen implying its rare subcutaneous administration (twice yearly) ensured the high patient adherence to therapy.*

**Keywords:** *postmenopausal osteoporosis; denosumab; clinical practice; bone mineral density; treatment adherence.*

**Contact:** *Natalia Vladimirovna Toroptsova; [torop@irramn.ru](mailto:torop@irramn.ru)*

**For reference:** *Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Korotkova TA, Demin NV. Adherence to treatment with denosumab, its efficacy and safety in women with postmenopausal osteoporosis in clinical practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(4):48-53.*

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-48-53>

Одним из самых распространенных хронических заболеваний костно-мышечной системы является остеопороз (ОП), который часто манифестирует с возникновением низкоэнергетических переломов. Все существующие на сегодняшний день лекарственные препараты, применяемые для лечения ОП, доказали свою эффективность относительно снижения риска таких переломов в ходе проведенных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Однако в общей клинической практике применяется оценка динамики минеральной плотности кости (МПК) при повторных денситометрических обследованиях пациентов в качестве общепринятого суррогатного маркера эффективности терапии ОП. При этом полноценный эффект на МПК противоостеопоротических препаратов очень часто зависит не только от механизма действия, направленного на определенное звено патогенеза ОП – костную резорбцию или костеобразование, наличия той или иной сопутствующей патологии или уровня витамина D в сыворотке крови больных, но и, в не меньшей степени, от тщательности соблюдения рекомендаций по их применению, что относится как к пероральным формам, так и к препаратам, вводимым парентерально.

К числу важнейших показателей приверженности лечению относятся настойчивость в лечении (прием препарата в течение всего назначенного периода) и соблюдение режима дозирования. Несоблюдение рекомендаций по длительности лечения и режима дозирования увеличивает риск переломов у пациентов с ОП на 17–39% [1–3]. Приверженность лечению пероральными бисфосфонатами достаточно низкая: почти 2/3 пациентов прекращают лечение в течение первого года после назначения терапии [3, 4]. Частота, с которой принимается препарат, также может влиять на приверженность больных терапии, что было показано в нескольких исследованиях [5, 6]. Так, увеличение интервалов между приемами препарата позволяет повысить приверженность, но она все равно остается достаточно низкой, даже при режиме приема 1 раз в месяц. Данные исследований, проведенных в нескольких европейских странах, продемонстрировали, что настойчивость в приеме антиостеопоротических препаратов после 1 года перорального лечения с любым режимом дозирования (ежедневным, еженедельным или ежемесячным) была значительно ниже, чем при использовании более редких внутривенных введений [7]. В то же время у пациентов парентеральное введение препарата 1 раз в 3 мес также не сопровождалось высокой приверженностью – более половины больных, начавших лечение, к 12-му месяцу не продолжали терапию. Хотя есть работы, которые продемонстрировали, что пациенты предпочитают внутривенное введение золедроновой кислоты 1 раз в год еженедельному приему бисфосфонатов, однако наши данные проспективного наблюдения за больными в течение 3 лет показали, что два введения золедроновой кислоты получили менее половины пациентов, начавших лечение ею, а три – лишь каждый шестой, при этом треть больных перешли на пероральный прием бисфосфонатов [8].

В настоящее время для лечения ОП применяется генно-инженерный препарат для подкожного введения с режимом дозирования 1 раз в 6 мес – деносуаба, представляющий собой полное человеческое моноклональное антитело, механизм действия которого связан с ингибированием лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL), в результате чего не происходит его связывания с самим рецептором акти-

ватора ядерного фактора κB (RANK), находящимся на незрелых остеокластах, что предотвращает их созревание, и на зрелых остеокластах, что снижает их функционирование и выживание и ведет к уменьшению резорбции костной ткани [9]. Концентрация деносуаба в сыворотке крови в большинстве случаев остается стабильной в течение 6 мес после введения [10], при этом его воздействие на костную ткань обратимо [11]. После прекращения лечения данным препаратом отмечались повышение уровней маркеров костного обмена и снижение МПК, однако возобновление терапии приводило к резкому снижению концентраций маркеров до уровня ниже исходных и повышению МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра [12].

Препарат показал хорошую эффективность в ходе проведения многоцентровых плацебоконтролируемых клинических исследований: он достоверно снижал риск переломов позвонков, периферических костей и проксимального отдела бедра у женщин с постменопаузальным ОП, что дало основание зарегистрировать его для применения в практическом здравоохранении.

**Целью** нашей работы была оценка эффективности, переносимости и приверженности лечению у женщин с постменопаузальным ОП, начавших лечение деносуабом в ходе проспективного наблюдения.

**Пациенты и методы.** В наблюдение включено 40 женщин в постменопаузе (средний возраст  $67,6 \pm 6,9$  года), у которых диагностирован ОП по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хотя бы в одном из отделов осевого скелета [Т-критерий не более чем  $-2,5$  стандартного отклонения (СО)] или остеопения (Т-критерий от  $-1$  до  $-2,5$  СО) при наличии в анамнезе перелома при низком уровне травмы (падении с высоты собственного роста или спонтанном падении) в возрасте старше 40 лет, которым в консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было рекомендовано лечение деносуабом. Для включения в программу наблюдения все пациентки подписали информированное согласие на обработку обезличенных данных их медицинской документации. Подкожное введение препарата 1 раз в 6 мес проводилось в процедурном кабинете консультативного отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 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 (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра и дистальный отдел предплечья не доминантной руки). Переломы регистрировались как нежелательные реакции (НР). Характеристика женщин представлена в табл. 1.

Приверженность терапии оценивалась по:

- 1) настойчивости пациентки, которая считалась приемлемой, если вторая инъекция делалась в пределах 6 мес + 8 нед после первого введения;
- 2) соблюдению режима дозирования, если вторая инъекция делалась в пределах 6 мес ± 4 нед после первого введения.

Кроме того, рассчитывался коэффициент покрытия лекарством (medication coverage ratio – MCR) – процент дней, в течение которых пациентка была под действием лекарственного препарата после получения инъекции, при этом каждая инъекция деносуаба по инструкции обеспечивает 6-месячное покрытие.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Характеристика женщин при включении в исследование

Параметр	Значение
Возраст, годы	67,5±6,8*
Время после постановки диагноза ОП, годы	7,1±6,5*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,3 [22,3; 28,1]**
Число больных с впервые поставленным диагнозом ОП, n (%)	12 (30)
Число больных, получавших терапию ОП в течение последнего года, n (%):	
всего	28 (70)
бисфосфонаты	16 (40)
стронция ранелат	5 (12,5)
препараты кальция и витамина D	7 (17,5)
МПК позвоночника, г/см <sup>3</sup>	0,749±0,126*
Т-критерий позвоночника	-2,9 [-3,6; -2,0]**
МПК ШБ, г/см <sup>3</sup>	0,604±0,071*
Т-критерий ШБ	-2,4 [-2,7; -1,7]**
МПК бедра общая, г/см <sup>3</sup>	0,733±0,087*
Т-критерий бедра общий	-1,8 [-2,3; -1,2]**
МПК, г/см <sup>3</sup>	0,505±0,065*
Т-критерий ДОП	-3,0 [-3,6; -2,4]**
Переломы, n (%):	
всего	30 (75)
позвонок	12 (30)
периферические	18 (45)
Переломы бедра у родителей, n (%):	
есть	8 (20)
нет	21 (52,5)
пациентка не знает	11
Средний показатель FRAX, %	20,1±7,5*
Низкий показатель FRAX, n (%)	20 (50)
Высокий показатель FRAX, n (%)	20 (50)
Уровень 25(ОН)D, нг/мл	19,8 [15,0; 27,5]**
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2,43±0,1*
Щелочная фосфатаза, ед/л	73,5±25,9*
Креатинин, мкмоль/л	67,2±12,3*

**Примечание.** Данные представлены в формате: \* – среднее ± СО; \*\* – медиана [25-й; 75-й перцентили]. ШБ – шейка бедра, ДОП – дистальный отдел предплечья.

(StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В течение года 38 (95%) больных получили вторую подкожную инъекцию деносуаба в течение 6 мес + 8 нед после первого введения и были отнесены к устойчивым пациентам через 12 мес наблюдения. Режим дозирования выполнили 36 (90%) женщин, а средний MCR составил  $96 \pm 11\%$ . 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, значение Т-критерия в любой из измеренных областей скелета не выявил их влияния на приверженность лечению в течение 12 мес.

Динамика МПК на фоне лечения через 12 мес наблюдения представлена в табл. 2. Нами были отмечены достоверный прирост МПК в осевом скелете (позвочнике и проксимальном отделе бедра) и стабильное состояние в ДОП.

Наиболее значимый прирост МПК (+4,97%) был в поясничном отделе позвоночника по сравнению с другими областями измерения ( $p < 0,05$ ; см. рисунок).

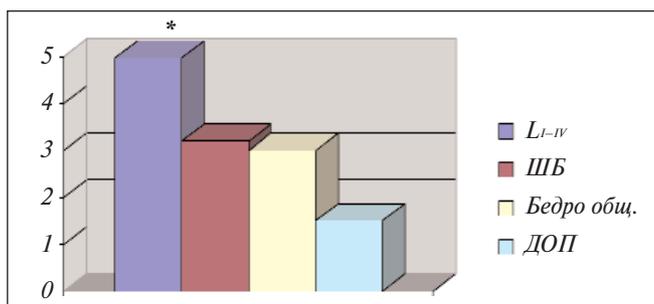
О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Показатели МПК в различных отделах скелета на фоне лечения деносунабом в течение 1 года по сравнению с исходными данными

МПК, г/см <sup>2</sup>	При включении	Через 12 мес	p
Позвоночника	0,780±0,125	0,785±0,124	<0,001
ШБ	0,604±0,071	0,629±0,073	<0,01
Бедрa общая	0,733±0,087	0,754±0,087	<0,001
ДОП	0,505±0,065	0,509±0,062	нд

Примечание. нд – различия не достоверны.

При анализе динамики показателей МПК у женщин, получавших какую-либо противоопоротическую терапию до назначения деносунаба, и в группе без предшествующего лечения не было получено достоверных различий ни по одной области измерения МПК между этими пациентами. Также нами не выявлено различий в динамике МПК при статистической обработке отдельно по каждой группе препаратов, которые они принимали в течение последнего года до включения в проспективное наблюдение, по сравнению с никогда не лечившимися больными. Анализ прирос-



Прирост МПК в разных отделах скелета на фоне 1-годового лечения деносунабом

та МПК в зависимости от длительности предшествующего лечения бисфосфонатами не показал значимого ее влияния на эффективность деносунаба, хотя и был наиболее низким у лиц, принимавших бисфосфонаты свыше 3 лет (3,1; 1,5 и 1,7% соответственно в поясничном отделе, ШБ и общем показателе бедра), в то время как у женщин, начавших лечение впервые, эти показатели составили 4,9; 4,3 и 4,4% соответственно (p>0,05). Не было получено различий в динамике МПК в зависимости от исходного уровня витамина D в сыворотке крови.

За период наблюдения не зафиксировано ни одного случая периферического перелома или клинического перелома позвонка при низком уровне травмы. Не отмечено снижения роста ни у одной пациентки.

Таблица 3. Некоторые биохимические показатели сыворотки крови в динамике на фоне лечения деносунабом

Показатель	Через 6 мес	Через 12 мес
Кальций, ммоль/л	2,43±0,10	2,42±0,11
Щелочная фосфатаза, ед/л	57,4±18,3*	56,2±14,1*
Креатинин, мкмоль/л	67,5±10,4	67,9±11,3

Примечание. \* – p<0,01 по сравнению с исходными показателями.

Динамика ряда биохимических показателей представлена в табл. 3. На фоне лечения выявлено достоверное снижение уровня общей щелочной фосфатазы через 6 и 12 мес терапии, при этом наиболее выражено (хотя и статистически недостоверно) оно было у лиц без предшествующего лечения по сравнению с женщинами, получавшими бисфосфонаты до начала терапии деносунабом (на 23 и 9% соответственно; p=0,0572).

Безопасность и переносимость деносунаба были вполне удовлетворительными. Лишь одна больная сообщила о высыпаниях на коже через 1 мес после инъекции, однако связь с подкожным введением деносунаба врач отметил как сомнительную. При повторном введении препарата кожных высыпаний не было. Случаев гипокальциемии зафиксировано не было, средний уровень кальция в крови во всей группе статистически значимо не изменился. Уровень креатинина за время лечения также не изменился.

**Обсуждение.** В наше проспективное наблюдение включено 40 женщин, при этом 30% из них были с впервые диагностированным ОП; таким образом, деносунаб был для них первым назначенным противоопоротическим препаратом.

Приверженность лечению в течение 12 мес была высокой: 95% пациенток получили две инъекции деносунаба, при этом вторую инъекцию – в пределах интервала 6 мес + 8 нед после первого введения. Наши данные соответствуют показателям настойчивости пациентов в лечении данным препаратом, полученным в четырех странах Европы (Германия, Австрия, Греция и Бельгия), которые составили 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 в работах, оценивавших ее у больных, получавших бисфосфонаты (7,2–58%) [4, 14, 15]. Соблюдали режим дозирования в нашей группе больных 90% женщин, которые получили вторую инъекцию в пределах 6 мес ± 4 нед после первого введения. Соответствующий показатель в четырех европейских странах составил 82,7–89,3%. Средний MCR составил 96±11% в нашей группе, что соответствовало зарубежным данным (91,3–95,4%) [13]. 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 T-критерия в любой из измеренных областей скелета. А в европейском исследовании было выявлено достоверное влияние на приверженность та-

ких показателей, как наличие перелома бедра у родителей (в Австрии) и время на дорогу до клиники (в Бельгии). Наличие двух и более переломов в анамнезе ассоциировалось с увеличением приверженности лечению в Австрии и, в то же время, со снижением ее в Германии и Бельгии [13].

Высокая приверженность лечению не сопровождалась увеличением

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

числа нежелательных событий, связанных с введением препарата. Так, в нашей выборке отказ 2 (5%) женщин от продолжения лечения не был связан с побочным действием препарата.

На фоне введения деносуаба отмечался достоверный прирост МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра, при этом увеличение МПК составило в среднем после двух инъекций около 5% в поясничном отделе позвоночника и около 3% — как в ШБ, так и в бедре в целом, что соответствует данным, полученным в ходе клинических предрегистрационных испытаний препарата [16–18].

Мы не получили достоверных различий в динамике МПК между пациентками, переведенными с терапии другими противоостеопоротическими препаратами, и женщинами с постменопаузальным ОП, впервые начавшими лечение деносуабом, что могло быть связано с небольшим количеством больных в группе. В то же время исследование III фазы STAND показало, что прирост МПК у женщин с постменопаузальным ОП зависит от длительности предшествующего лечения бисфосфонатами: положительная динамика МПК была наиболее выражена у лиц, получавших алендронат 6–12 мес, а наименее выражена — у леченных более 24 мес [19]. В нашей работе 1 (6%) пациентка получала лечение бисфосфонатами 1 год, 4 (25%) женщины — до 2 лет, а 11 (69%) — более 3 лет. Сравнение прироста МПК через 12 мес терапии деносуабом в этих группах женщин не выявило влияния длительности терапии бисфосфонатами на его эффективность, хотя прирост МПК был наиболее низким у лиц, принимавших бисфосфонаты более 3 лет.

Не отмечено различий в динамике МПК в зависимости от исходного уровня витамина D в сыворотке крови, что, возможно, связано с тем, что пациентки с дефицитом 25(ОН)D получили 50 000 МЕ витамина D в течение первой недели, а затем все женщины, имевшие начальные показатели 25(ОН)D <20 нг/мл, получали дополнительно витамин D<sub>3</sub> из расчета 2000 МЕ в день, в то время как остальные больные принимали 800 МЕ в день.

Нами выявлено достоверное снижение уровня общей щелочной фосфатазы уже через 6 мес после первого подкожного введения деносуаба, которое сохранялось и через 12 мес, что косвенно может служить доказательством снижения костного обмена на фоне проводимого лечения. При этом оно было наиболее выражено у лиц, впервые начавших терапию деносуабом. Не было случаев гипокальциемии, что связано, во-первых, с тем, что у всех больных до введения деносуаба был достаточный уровень кальция в сыворотке крови, и, во-вторых, с тем, что все пациентки дополнительно получали кальций и витамин D.

**Заключение.** Таким образом, проведенное одногодичное проспективное наблюдение, выполненное в условиях амбулаторной практики, показало, что деносуаб — эффективное и безопасное средство для лечения больных с постменопаузальным ОП, а режим дозирования, подразумевающий редкое его введение (2 раза в год подкожно), обеспечил высокую приверженность пациенток терапии. Учитывая, что лечение ОП должно проводиться несколько лет, следует продолжить наблюдение за больными для оценки их приверженности данной рекомендованной терапии в течение более длительного периода.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone*. 2006;38(6):922-8. doi: 10.1016/j.bone.2005.10.022.
- Höer A, Seidlitz C, Gothe H, et al. Influence on persistence and adherence with oral bisphosphonates on fracture rates in osteoporosis. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:25-30.
- Van den Boogaard CH, Breekveldt-Postma NS, Borggreve SE, et al. Persistent bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fractures in clinical practice: a database analysis study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1757-64. doi: 10.1185/030079906X132370.
- 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.
- Hadji P, Minne H, Pfeifer M, et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, crossover study (BALTO II). *Joint Bone Spine*. 2008;75:303-10. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.07.011.
- Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1453-60. doi: 10.1185/030079905X61875.
- Hadji P, Felsenberg D, Amling M, et al. The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:339-47. doi: 10.1007/s00198-013-2515-2.
- Торопцова НВ, Никитинская ОА. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом. *Русский медицинский журнал*. 2014;(7):491-4 [Tоропцова NV, Nikitinskaya OA. Adherence to treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(7):491-4 (In Russ.)].
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337-42. doi: 10.1038/nature01658.
- Jang G, Peterson M. Denosumab, an inhibitor of RANKL, has pharmacokinetics similar to other monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res*. 2006;21 suppl 1:S190.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hadji PKS, Häussler B, Kless T, et al. The bone evaluation study (BEST): patient care and persistence to treatment of osteoporosis in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51:868-72. doi: 10.5414/CP201931.
- 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. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.