

СУРРОГАТНЫЕ МАРКЕРЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА БИСФОСФОНАТАМИ (МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ, МАРКЕРЫ КОСТНОГО ОБМЕНА)



© Ж.Е. Белая*, Л.Я. Рожинская

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Обзор литературы суммирует наши знания о применении суррогатных маркеров эффективности лечения остеопороза на фоне терапии бисфосфонатами (БФ). В качестве суррогатных критериев эффективности лечения остеопороза в рандомизированных контролируемых исследованиях использовались минеральная плотность кости (МПК) и маркеры костного ремоделирования, доказавшие свою связь с конечной клинической точкой — переломом. При назначении БФ для лечения остеопороза МПК, измеренная двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрией (DXA), используется для мониторинга их эффективности не чаще 1 раза в 12 месяцев. Вместе с тем стабилизация МПК также является критерием эффективности лечения, так как изменения МПК определяют лишь 16% противопереломной эффективности БФ. Маркеры костного ремоделирования, в свою очередь, могут быть использованы уже через 3 (костной резорбции) или 6 (костеобразования) месяцев от начала терапии БФ, эффективным считается динамика снижения на 30% и более; существует прямая связь между степенью снижения маркеров костного ремоделирования и противопереломной эффективностью терапии БФ. Снижение маркеров сохраняется в течение всего периода терапии, и, соответственно, они могут быть использованы в качестве суррогатных маркеров эффективности и приверженности к терапии БФ в течение всего периода лечения. Вместе с тем наличие патологических переломов является ключевым клиническим проявлением остеопороза и, безусловно, имеет значительно больший вес при принятии решений по сравнению с любым суррогатным маркером.

Таким образом, при назначении терапии БФ для отслеживания эффективности лечения могут использоваться суррогатные маркеры изменения МПК и/или маркеров костного ремоделирования в течение всего периода лечения и наблюдения за пациентом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; маркеры; бисфосфонаты.

SURROGATE MARKERS IN ASSESSMENT OF BISPHOSPHONATE EFFECTIVENESS IN OSTEOPOROSIS TREATMENT (BONE MINERAL DENSITY, BONE TURNOVER MARKERS)

© Zhanna E. Belaya*, Liudmila Ya. Rozhinskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

A review of the literature which summarizes our knowledge on the use of surrogate markers of the osteoporosis treatment effectiveness when on bisphosphonate (BP) therapy. Bone mineral density (BMD) and markers of bone turnover, which have been shown to be associated with the clinical fracture end point, have been used as surrogate criteria for the effectiveness of treatment of osteoporosis in randomized controlled trials. When prescribing BP for the treatment of osteoporosis, BMD measurement every 12 months by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) is the well-described surrogate marker of BP efficacy. At the same time, stabilization of BMD is also a criterion for the treatment effectiveness since changes in BMD determined only 16% of the anti-fracture effectiveness of BP. Markers of bone remodeling can be used as surrogate markers after 3 (bone resorption) or 6 (bone formation) months from the start of BP therapy. A decrease of 30% or more is considered to be prognostically effective for both antifracture and BMD gain. There is a direct relationship between the degree of bone remodeling markers decrease and the antifracture effectiveness of BP therapy. The decrease in markers persists throughout the entire period of therapy and, accordingly, they can be used as surrogate markers of effectiveness and adherence to BP therapy throughout the entire treatment period. However, the presence of pathological fractures is a key clinical manifestation of osteoporosis and should be considered first in every decision making compared to any surrogate marker.

Thus, when prescribing BP treatment, surrogate markers of changes in BMD and/or markers of bone remodeling can be used to monitor the effectiveness of treatment throughout the entire period of treatment and patients' monitoring.

KEYWORDS: osteoporosis; markers; bisphosphonates.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевым клиническим исходом остеопороза является патологический перелом крупной кости скелета [1, 2]. Снижение вероятности перелома является первичной целью клинических исследований эффективности препаратов для лечения остеопороза [3, 4]. В основе повышения хрупкости скелета при остеопорозе лежат нарушения процессов костного ремоделирования, которые приводят к потере костной массы, нарушению микроархитектоники, что клинически проявляется переломами при минимальной травме [2]. Вместе с тем, как при проведении исследований, так и при оказании медицинской помощи индивидуальному пациенту, необходимы суррогатные критерии эффективности лечения. При выборе суррогатного критерия важно его вовлечение в патологические процессы, доступность для исследования и верификация в ходе клинических исследований с конечной точкой исследования - переломы. В ходе исследований всех препаратов для лечения остеопороза у пациентов оценивались минеральная плотность кости (МПК), измеренная двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (dual-energy X-rays absorptiometry — DXA), и маркеры костного ремоделирования. В ходе клинических исследований БФ наблюдалось снижение риска переломов, повышение минеральной плотности кости и снижение маркеров костного ремоделирования [1, 2].

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ (МПК), ИЗМЕРЕННАЯ DXA, ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ (БФ)

DXA определяет проекционную МПК (г/см²) в исследуемых участках скелета (шейка бедра, все бедро и интегральный показатель позвонков L1–L4). При этом риск перелома повышается для снижения на одно стандартное отклонение МПК (T-score) в целом в бедре в 2,82 раза (отношение шансов, 95% ДИ 1,81–4,42) и для шейки бедренной кости в 2,79 раза (отношение шансов 95% ДИ 1,69–4,61) [5]. Также существует взаимосвязь снижения риска переломов и повышения МПК. В исследовательских работах предлагалась количественная оценка этой взаимосвязи с использованием регрессии Пуассона. Модель предсказывает, что лечение, которое увеличивает МПК тел позвонков на 8%, позволяет снизить риск переломов на 41–54% [6]. Эти результаты согласуются с результатами рандомизированных исследований.

Вместе с тем раннее увеличение МПК во многом определяется скоростью ремоделирования до лечения, тогда как более позднее и более умеренное увеличение МПК является функцией степени подавления ремоделирования и вторичной минерализации. Когда уровень ремоделирования до лечения низкий, увеличение МПК невелико, но снижение риска переломов (по сравнению с контрольной группой с сопоставимыми исходными характеристиками) не отличается от такового у пациентов с высоким исходным уровнем ремоделирования (по сравнению с контрольной группой) и большим увеличением МПК. То есть небольшое увеличение МПК не означает, что лечение было неэффективным для пред-

упреждения переломов, а существенный прирост МПК не указывает на большее снижение риска переломов. Таким образом, небольшое повышение МПК не означает, что лечение не удалось, а выраженная прибавка МПК не указывает на большее снижение риска переломов, если речь идет о БФ [7].

Так, в исследовании Cumings и др. [8] было показано, что только 16% различий в снижении риска переломов позвонков в клинических исследованиях были объяснены различиями в изменении МПК. Аналогичным образом только 4–30% снижения риска переломов тел позвонков было объяснено изменением МПК в других работах [9–11]. Поскольку 70–96% различий в снижении риска переломов позвонков остаются неучтенными различиями в изменениях МПК, большее увеличение МПК при приеме одного препарата по сравнению с другим не является гарантией большей эффективности против переломов, и, что более важно, отсутствие изменений МПК во время лечения не означает, что лечение не смогло снизить риск переломов. Однако при применении других препаратов их противопереломная эффективность может в большей степени зависеть от прибавки МПК, что не уменьшает эффективность, но не позволяет проводить прямые сравнения с этой суррогатной точкой. Вместе с тем многие исследования различных дозировок бисфосфонатов [12, 13], а также исследования эффективности БФ у мужчин [14] и при глюкокортикоидном остеопорозе [15] проводились по сопоставимому суррогатному критерию прироста МПК. Только при исследовании эффективности золедроновой кислоты у мужчин было показано снижение частоты переломов тел позвонков как первичная точка эффективности наряду с повышением МПК [16].

При этом в пролонгированных исследованиях алендроновой и золедроновой кислот была показана противопереломная эффективность несмотря на минимальный прирост МПК после трех лет и выход МПК на плато. В долгосрочном расширенном исследовании по вмешательству при переломах (FLEX) у женщин в постменопаузе, получавших алендронат в течение 10 лет, наблюдалось меньше клинических переломов позвонков, чем у тех, кто перешел на плацебо через 5 лет [17]. В расширенном исследовании HORIZON у женщин, получавших 6 ежегодных инфузий золедроновой кислоты, наблюдалось меньше морфометрических переломов позвонков по сравнению с теми, кто перешел на плацебо через 3 года [18]. Низкий T-показатель бедра, между -2 и -2,5 в FLEX и ниже -2,5 в расширении HORIZON, предсказывал положительный ответ на продолжение терапии. В целом результаты измерения МПК являются критерием необходимости продолжения лечения до 10 лет (алендроновая кислота) или 6 лет (золедроновая кислота) с периодической оценкой МПК [19].

Таким образом, МПК, измеренная в шейке бедра, в целом в бедре и поясничных позвонках, является оптимальным суррогатным критерием для принятия решения о начале терапии остеопороза БФ, оценки эффективности терапии и пролонгации лечения после 3–5 лет применения БФ. Однако меньший прирост МПК или отсутствие прироста МПК на терапии БФ не означает отсутствия эффективности лечения.

Таблица 1. Биохимические маркеры костного ремоделирования

Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции
Костно-специфическая щелочная фосфатаза в крови	Пиридинолин и дезоксипиридинолин в моче
Остеокальцин в крови	*С-концевой телопептид коллагена 1 типа (β -cross laps, CTX) в крови
*N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови	N-концевой телопептид в моче

Примечание: *N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа и С-концевой телопептид коллагена 1 типа считаются наиболее стабильными, с хорошей воспроизводимостью и рекомендуются для определения большинству пациентов [21–23].

МАРКЕРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КАК СУРРОГАТНЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что около 50% пациентов с низкотравматическими переломами имеют нормальную МПК или значения, соответствующие остеопении [20]. Это объясняется тем, что прочность кости определяется не только минеральной плотностью костной ткани, но и микроархитектоникой и метаболизмом костной ткани. Суммарную скорость костного ремоделирования можно измерить по уровням маркеров костного обмена, которые условно разделяются на маркеры костеобразования (продукты жизнедеятельности остеобластов) и маркеры костного разрушения (продукты жизнедеятельности остеокластов). Однако в большинстве случаев маркеры отражают общую скорость костного обмена.

Основные биохимические маркеры костного ремоделирования сведены в таблице 1.

Биохимические маркеры костного ремоделирования являются предикторами переломов независимо от показателей МПК. По данным исследования OFELY [24, 25], повышенный уровень маркера костной резорбции С-концевой телопептид коллагена 1 типа (CTX) ассоциирован с повышением риска переломов на 25%. Сочетание низкой минеральной плотности кости с нормальным уровнем сывороточного CTX увеличивает риск возникновения переломов на 39%, в то время как высокий уровень CTX в сочетании с Т-критерием $\geq -2,5SD$ в шейке бедра или в целом в бедре, по данным рентгеновской денситометрии, повышает риск переломов у женщин в постменопаузе до 55%. В исследовании EPIDOS, проведенном с участием 7598 женщин старше 75 лет, была отмечена достоверная корреляция уровня дезоксипиридинолина (DPD) с риском переломов у нелеченых женщин в постменопаузе. Повышенная экскреция DPD с мочой ассоциирована с двукратным увеличением риска перелома бедра независимо от показателей МПК по данным DXA [26]. Повышение маркеров костеобразования (N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа, P1NP) также сопряжено с потерей МПК [24].

Определение CTx в крови и/или исследование уровня P1NP в крови в верхней четверти референсного интервала рекомендуется оценивать как дополнительный фактор риска для инициации терапии остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопенией [24, 25, 27–30].

Фармакоэкономическое исследование с применением модели Маркова показало, что лечение алендроновой кислотой у женщин с остеопенией с уровнем маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референсного интервала экономически эффективно [30].

В многоцентровом проспективном исследовании IMPACT с участием 2302 женщин в постменопаузе, получавших БФ, маркеры костной резорбции NTX (N концевой телопептид коллагена 1 типа) и CTX (С-концевой телопептид коллагена 1 типа) оценивались исходно и через 10 недель, 22 и 52 недели терапии. Частота неverteбральных переломов была на 50% ниже у пациентов с 30-процентным и более снижением маркеров на 22-й неделе лечения по сравнению с пациентами с меньшими изменениями ($p=0,015$) [31]. По результатам метаанализа Hochberg MC и соавт. [32], обобщившего результаты 18 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), отмечена корреляционная зависимость между изменениями маркеров костного обмена на фоне терапии антирезорбтивными препаратами и долгосрочным снижением риска переломов. Снижение маркеров костеобразования на 50% уменьшает риск внепозвоночных переломов на 44%, в то время как снижение на 70% маркеров костной резорбции снижает риск всех переломов на 40%. Изменения маркеров на фоне антирезорбтивной терапии в большей степени отражают эффективность лечения и процент снижения риска переломов, чем изменение показателей МПК. Эффективность терапии БФ для предупреждения переломов тел позвонков может быть предсказана и по снижению маркеров костеобразования (костно-специфической щелочной фосфатазы или P1NP) ($r_2=0,82$ [$p<0,001$] и $r_2=0,75$ [$p=0,011$] соответственно), что было показано в рамках метаанализа с включением более 28 000 пациентов [33].

Изменения в маркерах костного ремоделирования наблюдаются уже через 3 месяца от начала терапии, поэтому эффективность терапии и приверженность к лечению можно оценить значительно раньше, чем при использовании DXA [34]. Неадекватный ответ маркеров костного ремоделирования является ранним сигналом необходимости дополнительного обследования или смены терапии. В условиях отсутствия возможности проведения DXA поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости маркеры костного ремоделирования могут служить единственным суррогатным критерием эффективности терапии.

Маркеры костного ремоделирования могут иметь значение и в наблюдении за пациентами после отмены БФ. В группе пациенток, прекративших лечение после 5 лет приема алендроновой кислоты (FLEX), наблюдалось снижение МПК без увеличения частоты внепозвоночных переломов и постоянный рост маркеров на протяжении 5 лет, однако их значения были ниже, чем те, что отмечались в начале терапии [17]. Хотя наблюдение пациентов после отмены алендроновой, ризедоновой

и золедроновой кислот не выявило зависимости между повышением маркеров ремоделирования и повышением риска переломов [35–37], мониторинг маркеров костного ремоделирования после отмены терапии дает представление о присутствии терапевтического агента в костной ткани, механизме его действия. Необходимо отметить, что ни одно из исследований отмены препарата не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы выявить связь между повышением маркеров костного ремоделирования и риском переломов.

Вместе с тем не рекомендуется использовать маркеры костного ремоделирования для прогнозирования риска переломов у индивидуального пациента, а также выбора типа терапии (антирезорбтивной или анаболической) [38–40]. Эффективность препаратов не определяется исходным уровнем маркеров. Например, при глюкокортикоидном остеопорозе (ГКО), несмотря на снижение маркеров костеобразования, лечение БФ является эффективным для предупреждения переломов.

Ввиду биологической вариабельности оптимально исследовать маркеры костного ремоделирования в одно и то же время на одинаковом анализаторе, используя наборы одного и того же производителя [41].

При интерпретации результата необходимо также оценивать ряд физиологических параметров, влияющих на костное ремоделирование. Наиболее существенные преаналитические факторы, которые следует учитывать клиницисту, сведены в таблице 2 [42].

Таким образом, маркеры костного ремоделирования являются ранним суррогатным маркером эффективности терапии БФ и могут даже более достоверно, чем прибавка МПК, отражать противопереломную эффективность. Для использования маркеров костного ремоделирования в качестве суррогатных маркеров эффективности БФ оправдано исследование маркера костного ремоделирования (преимущественно СТх) ис-

ходно и далее через 3 месяца с последующей оценкой 1 раз в 6 месяцев в ходе лечения БФ. Важно убедиться, что исследование проводится на одних и тех же лабораторных анализаторах и наборах. Ранняя информация об эффективности особенно важна при применении таблетированных форм БФ, так как помогает оценить приверженность пациента к лечению. Дополнительно маркеры костного ремоделирования могут служить для оценки выведения БФ из костной ткани в случае проведения перерыва в лечении и как дополнительный фактор риска быстрой потери МПК. Так при принятии решения о профилактике остеопороза с использованием золедроновой кислоты у лиц с остеопенией, уровни маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референсного интервала могут служить дополнительным аргументом о высоком риске потери МПК для решения о назначении терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в качестве суррогатных критериев эффективности лечения БФ в клинической практике применяются два ключевых маркера: МПК и маркеры костного ремоделирования, доказавших свою связь с конечной клинической точкой «перелом» в рамках рандомизированных контролируемых исследований БФ. В частности, МПК, измеренная ДХА, может служить основанием для назначения терапии БФ (Т-критерий -2.5 и ниже), мониторинга их эффективности (проведение не чаще 1 раза в 12 месяцев) и отслеживания динамики при лекарственных каникулах. Маркеры костного ремоделирования, в свою очередь, могут быть использованы в качестве дополнительного фактора риска переломов (в верхней четверти референсного интервала) при принятии решения об инициации терапии, мониторинга эффективности терапии БФ (снижение на 30% через

Таблица 2. Характер изменения маркеров костного ремоделирования в зависимости от объективных биологических факторов [43]

Факторы	Характеристика	
	Неконтролируемые	
Менопауза	↑ костных маркеров в период постменопаузы по сравнению с пременопаузой	
Пол	Костные маркеры выше у женщин по сравнению с мужчинами того же возраста	
Переломы	Ускорение костного обмена после перелома — ↑ маркеров костного ремоделирования отражает процессы заживления	
Беременность и лактация	↑ костных маркеров во время беременности и лактации; наивысшие значения наблюдаются в третьем триместре	
Лекарственные средства	Глюкокортикоиды ↓, антиконвульсанты ↑	
Эндокринные заболевания	Акромегалия, эндогенный гиперкортицизм, СД1 и СД2, гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз, гипогонадизм, а также тиреотоксикоз оказывают существенное влияние на костное ремоделирование	
Иммобилизация	Повышение костного ремоделирования	
Факторы	Контролируемые	
	Циркадный ритм	В большей степени выражен для маркеров костной резорбции; максимальная концентрация наблюдается в полночь
	Характер питания	Прием пищи ↓ маркеры костного ремоделирования
	Физическая активность	Изменения костных маркеров зависят от возраста и комплекса выполняемых упражнений

3 месяца от начала терапии для маркера костной резорбции и 6 месяцев от начала терапии для маркеров костеобразования), а также отслеживания степени выведения препарата из костной ткани в период лекарственных капикул. Вместе с тем наличие патологических переломов является ключевым клиническим проявлением остеопороза и, безусловно, имеет значительно больший вес при принятии решений по сравнению с любым суррогатным маркером.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Белая Ж.Е. — автор внес существенный вклад в изучение и анализ данных российской и зарубежной медицинской литературы, а также интерпретацию результатов, выполнил написание статьи; Рожинская Л.Я. — автор внес существенный вклад в изучение и анализ данных российской и зарубежной медицинской литературы, а также интерпретацию результатов, выполнил внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Belaya Z, Rozhinskaya L, Dedov I, et al. A summary of the Russian clinical guidelines on the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2023 Mar;34(3):429-447. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06667-6>
2. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteol2930>
3. Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 66-73. — doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200102>. — EDN SWWOYB.
4. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терапепаратид: эффективность, безопасность и область применения // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — №2. — С. 32-40. — EDN RNBFGH, Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза — применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — Т. 14. — №2. — С. 23-26. — EDN OWENHJ.
5. Broe K, Hannan M, Kiely D, et al. Predicting Fractures Using Bone Mineral Density: A Prospective Study of Long-Term Care Residents. *Osteoporos Int.* 11, 765-771 (2000). doi: <https://doi.org/10.1007/s001980070055>
6. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):231-236. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6267>
7. Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone.* 2007 Sep;41(3):308-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.06.010>. Epub 2007 Jun 26
8. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med.* 2002 Mar;112(4):281-9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)01124-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01124-x)
9. Li Z, Meredith MP, Hoseyni MS. A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate endpoint. *Stat Med.* 2001;20: 3175-3188
10. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1-10
11. Watts NB, Geusens P, Barton P, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with riserodronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res.* 2005;20:2097-2104
12. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(8):1315-1322. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.050313>
13. Recker RR, Ste-Marie L-G, Langdahl B, et al. Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: The DIVA study. *Bone.* 2010;46(3):660-665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.11.004>
14. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the Treatment of Osteoporosis in Men. *N Engl J Med.* 2000;343(9):604-610. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200008313430902>
15. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Obstetrical & Gynecological Survey. 1999;54(1):39-40. doi: <https://doi.org/10.1097/00006254-199901000-00021>
16. Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714-1723. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>
17. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2927>
18. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012; 27(2): 243-254. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1494>
19. Adler RA, Fuleihan GE, Bauer DC, et al. (2016). Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American society for bone and mineral research. *Journal of Bone and Mineral Research.* 31(1), 16-35. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2708>
20. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-2381. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
21. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S2-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s001980070002>
22. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391-420. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
23. Johansson H, Odén A, Kanis JA, et al. IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(5):560-567. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9842-y>47-49
24. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of Bone Turnover Predict Postmenopausal Bone Loss Over 4 Years: The OFELY Study. *J Bone Miner Res.* 1999;14(9):1614-1621. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.9.1614>
25. Tian A, Ma J, Feng K, et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):68. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1100-6>
26. Schott AM, Ganne C, Hans D, et al. Which screening strategy using BMD measurements would be most cost effective for hip fracture prevention in elderly women? A decision analysis based on a Markov model. *Osteoporos Int.* 2007 Feb;18(2):143-151. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0227-6>

27. Dresner-Pollak R, Parker RA, Poku M, et al. Biochemical Markers of Bone Turnover Reflect Femoral Bone Loss in Elderly Women. *Calcif Tissue Int.* 1996;59(5):328–333. doi: <https://doi.org/10.1007/s002239900135>
28. Ross PD, Knowlton W. Rapid Bone Loss Is Associated with Increased Levels of Biochemical Markers. *J Bone Miner Res.* 1998;13(2):297–302. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.2.297>
29. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12-year study. *BMJ.* 1991;303(6808):961–964. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6808.961>
30. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, et al. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select postmenopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(2):201–210. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0218-7>
31. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, et al. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: relationship with fracture risk and patient adherence // *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011;26(7):1662–1669. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.342>
32. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002;87(4):1586–1592. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8415>
33. Bauer DC, Black DM, Bouxsein ML, et al. Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *J Bone Miner Res.* 2018 Apr;33(4):634–642. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3355>
34. Bergmann P, Body J-J, Boonen S, et al. Members of the Advisory Board on Bone Markers Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *International Journal of Clinical Practice.* 2009; 63(1):19–26. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x>
35. McNabb BL, Vittinghoff E, Schwartz AV, et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate: BMD CHANGES AFTER ALENDRONATE TREATMENT. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(6):1319–1327. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1864>
36. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, et al. Fracture Prediction After Discontinuation of 4 to 5 Years of Alendronate Therapy: The FLEX Study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1126. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.1232>
37. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, et al. Reassessment of Fracture Risk in Women After 3 Years of Treatment With Zoledronic Acid: When is it Reasonable to Discontinue Treatment? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(12):4546–4554. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1971>
38. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, et al. Pretreatment Levels of Bone Turnover and the Antifracture Efficacy of Alendronate: The Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res.* 2005;21(2):292–299. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.051018>
39. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. Relationship Between Pretreatment Bone Resorption and Vertebral Fracture Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated With Risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003;19(2):323–329. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301231>
40. Yamamoto T, Tsujimoto M, Hamaya E, Sowa H. Assessing the effect of baseline status of serum bone turnover markers and vitamin D levels on efficacy of teriparatide 20 µg/day administered subcutaneously in Japanese patients with osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(2):199–205. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-012-0403-z>
41. Burch J, Rice S, Yang H, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technology Assessment.* 2014;18(11). doi: <https://doi.org/10.3310/hta18110>
42. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards // *Osteoporosis International.* 2011;22(2):391–420. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
43. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Маркеры костного ремоделирования в клинической практике // *Клиническая медицина.* — 2018. — Т. 96. — №10. — С. 876–884. — doi: <https://doi.org/10.34651/0023-2149-2018-96-10-876-884>. — EDN GMSZPZ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

*Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; Scopus Author ID: 16506354000; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; Scopus Author ID: 55121221200; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 27.02.2024. Одобрена к публикации: 17.03.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Суррогатные маркеры в оценке эффективности лечения остеопороза бисфосфонатами (минеральная плотность кости, маркеры костного обмена) // *Остеопороз и остеопатии.* — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 20–25. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13166>

TO CITE THIS ARTICLE:

Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Surrogate markers in assessment of bisphosphonate effectiveness in osteoporosis treatment (bone mineral density, bone turnover markers). *Osteoporosis and bone diseases.* 2023;26(4):20–25. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13166>