СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА. ИННОВАЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Н.Г. МОКРЫШЕВА[1]*, Л.Я. РОЖИНСКАЯ[2]

[1] *д.м.н., в.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий;*

[2] *д.м.н., проф., Зав. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ.*

Постепенное увеличение продолжительности жизни человека, стремление к улучшению ее качества требует улучшения результатов профилактики и лечения остеопороза. Основную часть лиц, подверженных ОП, составляют женщины в менопаузе. Разносторонний подход к проблеме восстановления баланса костного метаболизма привел к внедрению в практику препаратов с различными механизмами действия. В последнее время крайне важным аспектом является повышение приверженности к лечению пациентов, получающих многолетнее лечение остеопороза. Инновационным шагом является внедрение в практику применения нового препарата моноклонального человеческого антитела к лиганду RANK — деносумаб. В обзоре представлены результаты сравнительных многоцентровых слепых рандомизированных исследований — эффективности деносумаба и пероральных бисфосфонатов. Показано более выраженное достоверно влияние деносумаба (подкожно 60 мг 1 раз в 6 мес.) на прирост МПК во всех отделах скелета (как богатых трабекулярной, так и кортикальной костной тканью), значимое снижение риска переломов при хорошей переносимости лечения.

Ключевые слова: ***остеопороз, переломы, традиционная и таргетная терапия остеопороза, деносумаб.***

Постепенное увеличение продолжительности жизни человека, ведущее к перспективам удвоения численности населения планеты старше 50 лет через 10—15 лет, делает проблему возрастных изменений все более актуальной. Закономерное стремление к улучшению качества жизни требует повсеместного внедрения программ профилактики и лечения заболеваний, свойственных для старшего возраста. Пропаганда здорового и активного образа жизни пока имеет крайне мало приверженцев в России. Это повышает риск более раннего развития основных хронических заболеваний (сахарный диабет, атеросклероз, онкопатология и остеопороз). Вопросы их ранней профилактики и лечения с целью снижения смертности и инвалидизации населения имеют высокую социальную и экономическую значимость.

Наиболее часто страдают остеопорозом (ОП) женщины в менопаузе, среди которых, по результатам денситометрического исследования скелета, ОП выявляется в 30% случаев [1,2]. Такая ситуация наблюдается как в России, так и во многих странах Европы и Северной Америки [3,4]. При этом нередки случаи гиподиагностики ОП в нашей стране, так как большинству пациентов, даже перенесших низкоэнергетический перелом (НЭП), без подтверждения снижения МПК по результатам денситометрии диагноз «остеопороз» не устанавливается [5]. По результатам последних исследований, денситометрическое исследование скелета, считавшееся «золотым стандартом» диагностики ОП, не полностью отражает картину риска развития переломов, так как не чувствительна к биомеханически значимым нарушениям качества кости, выявляемым, например, при количественной компьютерной томографии высокого разрешения (ККТ-ВР)[6—10]. По данным американских исследователей среди женщин старше 65 лет только 46% пациентов с переломом шейки бедра имеют снижение МПК, до уровня остеопороза, а у 54% пациенток по данным денситометрии диагностировалась остеопения [11].

Это подтверждает необходимость учета всех факторов риска развития переломов, продолжения поиска все более совершенных диагностических методик и разработки алгоритмов оценки подлинного статуса пациентов, также как продолжается разработка наиболее адекватных схем эффективного и безопасного лечения остеопороза.

Разносторонний подход к проблеме восстановления баланса костного метаболизма при различных состояниях привел к активному изучению процессов костного моделирования и внедрению в практику препаратов с различными механизмами действия.

В последние годы стало известно, что одна из основных ролей регуляции костного метаболизма принадлежит системе взаимодействия остеопротегерина (OPG), рецептора активатора ядерного фактора каппа B (RANK) и его лиганда (RANKL). От соотношения синтеза RANKL и OPG остеобластами во многом зависит сила стимулирующего сигнала, поступающего на остеокласты. Многие гормоны и медиаторы (паратгормон — ПТГ, 1,25(OH2)D3, эстрадиол, глюкокортикоиды, лептин, ИЛ-6, ИЛ-1, ФНОα и другие цитокины), оказывающие влияние на костный обмен, имеют свои рецепторы именно на остеобластах. Все стимулы, пришедшие на остеобласты, преобразуются в суммарный сигнал, характеризующийся соотношением OPG и RANKL, который влияет на скорость костной резорбции [13—26].

Анаболическое влияние препаратов паратиреоидного гормона, преимущественно стимулирующих активность костеобразования за счет повышения активности остеобластов и в меньшей степени препятствуя активности остеокластов, всегда актуально в случае тяжелого остеопороза, не контролируемого другими терапевтическими средствами [27]. Динамика подходов к антиостеопоротической терапии характеризуется введением в Европе 10 лет назад препарата с двойным типом действия — стронция ранелата, одномоментно стимулирующего синтез новой костной ткани и подавляющего процессы костной резорбции. Однако к настоящему времени показания к его применению сужены до тяжелых форм остеопороза у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Важным моментом оптимизации схем лечения является этап выведения из практического применения назальной формы препаратов кальцитонина лосося, в результате переоценки его безопасности и эффективности. Патогенетически оправданным подходом к коррекции эстроген-дефицитных состояний является использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР, Ралоксифена) [28]. Эти группы препаратов обладают широким спектром доказанных благоприятных воздействий на метаболические процессы и состояние сердечно-сосудистой системы, снижая риск развития атеросклероза [29]. Положительное влияние ЗГТ на костный метаболизм осуществляется также за счет торможения активности костного метаболизма посредством стимуляции выработки OPG [30]. При этом при длительном лечении эффективно возрастает МПК различных отделов скелета и снижается риск переломов позвоночника и шейки бедренной кости. Тем не менее, применение этих препаратов ограничено возрастом ранней менопаузы

* e-mail: nm70@mail.ru

до 60 лет, и, в основном, целью профилактики ОП вследствие переоценки безопасности применения препаратов ЗГТ

Широкая распространенность применения бисфосфонатов, позволяющая достигать стабилизации и положительной динамики минеральной плотности кости (МПК), снижать риск переломов приобретает все новые области применения, новые формы, способствуя повышению эффективности и безопасности терапии, уменьшению частоты развития нежелательных явлений (НЯ) [31]. Представители третьего поколения аминобисфосфонатов, такие как алендронат, ризедронат, золедроновая кислота, ибандронат и другие соединения действуют, главным образом, путем подавления активности ингибирования фарнезилпирофосфат синтазы (FPP) — фермента мевалонатного пути модулируя клеточную активность остеокластов, вызывая их апоптоз и, как результат, сокращение резорбтивной активности. Вследствие снижения количества и активности ОК на фоне стремления к поддержанию баланса — активность формирования новой костной ткани также снижается, тем самым снижается скорость костного метаболизма и частота активаций.

Крайне важным аспектом, является повышение комплаентности пациентов, получающих многолетнее лечение остеопороза. В настоящее время считается, что низкая приверженность к лечению является главной причиной снижения терапевтического эффекта. Основными факторами, повышающими комплаентность, являются удобство возможности регулярного применения, экономический фактор и риск побочных эффектов [32,33]. По результатам различных зарубежных и российских исследований, пациенты отдают предпочтение препаратам с более редким режимом дозирования и на первый план все больше выходят пролонгированные формы, позволяющие задумываться о необходимости введения препарата раз в 3—6—12 мес. [34—39].

Инновационным шагом, несомненно, является внедрение в практику применения нового препарата моноклонального человеческого антитела к лиганду RANK, что открыло принципиально новый этап подхода к антиостеопоротической терапии.

Деносумаб — человеческое моноклональное антитело (иммуноглобулин G субкласс 2 [IgG2]) с высокой аффинностью к человеческому лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета, нейтрализующее активность человеческого RANKL, подобно эндогенному остеопротегерину. Блокируя RANKL, деносумаб подавляет формирование, функционирование и выживаемость остеокластов, таким образом, снижая резорбцию кости и увеличивая массу трабекулярных и кортикальных костей. Препарат зарегистрирован в России и применяется в лечении постменопаузального остеопороза и остеопороза, индуцированного гормонотерапией рака молочной и предстательной желез.

Существует принципиальное различие в антирезорбтивном механизме действия бисфосфонатов и деносумаба. Бисфосфонаты обладают высоким сродством к костной ткани и накапливаются в минеральной ее части, оставаясь там до высвобождения в процессе резорбции кости. Бисфосфонаты обычно не способны проникать через клеточную мембрану клеток, но это происходит в кислой среде, создаваемой остеокластами в процессе резорбции матрикса кости. В результате происходит апоптоз зрелых активных ОК и снижение резорбтивной активности. В отличие от бисфосфонатов, деносумаб не связывается с костной тканью. Он циркулирует в межклеточной жидкости, связывая RANKL, ингибируя образование, созревание, функционирование и выживаемость остеокластов.

При лечении деносумабом (в однократной дозе 60 мг 1 раз в 6 мес.) уровень маркеров костной резорбции, в том числе С-терминального телопептида коллагена первого типа (СТх) значительно снижается. Маркеры костного обмена возвращаются к прежним показателям уже через 9 месяцев после прекращения лечения, что сопровождается регрессом положительной динамики МПК. Но показатели МПК остаются выше, чем у лиц, не получавших лечения деносумабом. Возобновление приема препарата вновь быстро восстанавливает показатели МПК. Гистологические исследования подтвердили нормальную архитектонику кости и, как и ожидалось, снижение костного ремоделирования по сравнению с плацебо. Не отмечено патологических изменений, включая фиброз, остеомаляцию и нарушение архитектоники костной ткани [40]. Важным аспектом безопасности терапии является обратимость действия деносумаба, обусловленная механизмом его влияния на кость.

Продолжавшееся 36 месяцев рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование FREEDOM показало, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом деносумаб в сравнении с плацебо достоверно повышал МПК и снижал риск возникновения новых переломов, как позвонков (за 3 года на 68%), так и внепозвоночных переломов (на 20%) в том числе и переломов проксимального отдела бедренной кости (на 40%). Прекращение приема деносумаба приводило к регрессу полученных изменений и снижению МПК, и через 18—24 месяца после прекращения лечения данные о состоянии костей соответствовали таковым до начала приема препарата, что свидетельствует о полной обратимости его действия [41].

По результатам двухлетнего рандомизированного, многоцентрового исследования ADAMO у 242 мужчин (ср 65 лет), терапия денасумабом характеризовалась хорошей комплаентностью (в 94.2% случаев) и после года терапии уровень маркеров костной резорбции (СТх) сохранялся достоверно ниже, чем в группе плацебо (P=0.0001). На этом фоне наблюдалась положительная динамика МПК всех отделов скелета: в области поясничных позвонков на 5.7% , на 2.4% в области проксимального отдела бедренной кости, на 2.1% в области шейки бедра, на 3.1% в области большого вертела и на 0.6% в области лучевой кости, что было достоверно выше, чем в группе плацебо (P=0.0144). Значимых отличий в возникновении нежелательных явлений с группой плацебо обнаружено не было [42].

К настоящему времени проведено мало сравнительных исследований по оценке эффективности различных групп препаратов при лечении остеопороза. В эксперименте на животных после 21 и 42 дней применения алендроната (10 мг/кг) и после деносумаба (0,1 мг/кг) активность показателей костного метаболизма существенно снижалась, с большим влиянием на активность костной резорбции. При этом после терапии механические показатели прочности кости были достоверно выше в группах лечения, чем в группе плацебо и не имели значимых различий между собой. Микро-Кт показало, что костная мозоль у животных из группы деносумаба и алендроната была значимо больше по объему, чем в группе плацебо, и более богата минеральными веществами [43].

В клинической практике имеется ряд сравнительных многоцентровых слепых рандомизированных исследований — эффективности деносумаба и пероральных бисфосфонатов (алендроната и ибандроната) относительно влияния на МПК и показатели костного метаболизма [44]. В первом исследовании результаты сравнения эффективности применения подкожной инъекций деносумаба (60 мг каждые 6 мес [Q6M]), в сравнении с пероральной формой плацебо еженедельно (n=594) или пероральной формы алендроната еженедельно (70 мг), с подкожной инъекции плацебо Q6M (n=595) показали значимо более выраженное снижение показателей костного метаболизма на фоне применения деносумаба. Это привело к достоверно более значимому существенному повышению МПК всех отделов скелета. Важным является факт достоверного влияния деносумаба не только на отделы богатые трабекулярной костной тканью, но и на кортикальную кость (табл. 1) Общий профиль безопасности был одинаков для обоих методов лечения. Аналогичные результаты продемонстрировали и сравнительные исследования с ибандронатом и ризедронатом, среди женщин, у которых терапия бисфосфонатами была недостаточно эффективна

Оценку состояния костикальной кости на фоне применения деносумаба посвящен метаанализ гетерогенных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 1942 женщин с постменопаузальным остеопорозом [47].

Подтверждено существенное повышение МПК под влиянием подкожных инъекций деносумаба в дозе 60 мг во всех отделах скелета, в том числе и в лучевой кости, всех измеряемых областях бедренной кости и позвонках. Риски развития новообразований [OR(95%ДИ)1,1 (0,65 до 1,86)] и инфекций были минимальны [OR(95%ДИ) 0,95 (0,79 до 1,15) p=0,62].

Метаанализ эффективности различных методов лечения постменопаузального остеопороза и предотвращения низкоэнергетических переломов был представлен в 2013 году группой исследователей, оценивших результаты терапии с использованием деносумаба, ризедроната, алендроната, золендроновой кислоты и ибадроната, а также стронция ранелата, терипаратида и ралоксифена. Второй целью анализа была сравнительная оценка эффективности применения деносумаба относительно всех других препаратов. При этом проанализировано 6328 исследований, представленных в базах MEDLINE, EMBASE, Cochrane, CINAHL, и к основному анализу были допущены только 21 исследование, и 34 исследования использовались для анализа чувствительности. Использовались данные только рандомизированных, слепых исследований по данным NCCNSC и NICE (Национальный центр профилактики и лечения; Национальный институт здоровья, Великобритания) [48]. В процессе анализа оценивалась эффективность в отношении новых позвоночных, внепозвоночных переломов и перелома шейки бедра. Продемонстрировано значимое влияние всех исследуемых препаратов, кроме этидроната на снижение риска новых переломов позвонков по сравнению с плацебо. Достоверно более выраженное снижение риска всех внепозвоночных переломов, в том числе и переломов шейки бедра в сравнении с плацебо продемонстрировали только деносумаб, ризедронат и золедроновая кислота, в то время алендронат, стронций ранелат, и терипаратид значительно снижают риск только непозвоночных переломов (не включая переломы бедренной кости) [48] .

Таблица 1.

Результаты сравнительной оценки терапии деносумаба и алендроната.

(По материалам Brown JP, Prince RL и соавторов, 2009)

критерии	деносумаб	алендронат	различие 12 мес-го лечения
femoral neck	На 4,5%	На 3,4%	0.6%
1/3 radius	На 1,1%	На 0,6%	0.6%
lumbar spine	На 5,3%	4,2%	1.1%
Нежелательные явления	Нет различий	Нет различий	

p <or= 0.0002 везде

Таблица 2.

Результаты сравнительного исследования эффективности применения деносумаба и пероральных бисфосфонатов.

(По данным Freemantle N, Cooper C. и совторов 2013)

Тип перелома	Random Effects Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison RR (95% CI)	Mixed Treatment Comparison OR (95% CI; P value)
Новые вертебральные		
Деносумаб/плацебо	0.325 (0.256, 0.412)	0.311 (0.236, 0.409; P<.0001)
Деносумаб/пероральные БФ	0.565 (0.429, 0.743)	0.567 (0.408, 0.788; P=0.003)
Невертебральные		
Деносумаб/плацебо	0.813 (0.689, 0.959)	0.801 (0.650, 0.987; P=0.04)
Деносумаб/пероральные БФ	0.961 (0.790, 1.169)	0.987 (0.779, 1.250; P=0.899)
Перелом шейки бедра		
Деносумаб/плацебо	0.605 (0.373, 0.983)	0.603 (0.365, 0.996; P=0.049)
Деносумаб/пероральные БФ	0.832 (0.491, 1.411)	0.841 (0.486, 1.455; P=0.455)

Приведенные данные свидетельствуют о большей эффективности деносумаба относительно предотвращения новых переломов позвонков в сравнении со стронция ранелатом, ралоксифеном и пероральными бисфосфонатами (алендронатом и ризедронатом) (табл. 2).

Важным аспектом терапии остеопороза являются ее ограничения среди пациентов со сниженной почечной функцией. Эта категория пациентов составляет группу риска по развитию костной патологии и деносумаб, пока является единственным препаратом, не имеющим противопоказания — снижение фильтрационной функции почек. В исследование FREEDOM было включено 55 пациентов с различной степенью почечной недостаточности, в том числе и пациенты, находящиеся на диализе, оказалось, что степень почечной недостаточности не оказывала влияния на фармакокинетику и фармакодинамику деносумаба. Это свидетельствует о том, что не требуется коррекции режима дозирования деносумаба при хронической почечной недостаточности [49]. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) или находящихся на диализе существует большой риск развития гипокальциемии. Таким пациентам необходимо дополнительно принимать препараты кальция и витамин D [50]. Значимым вопросом целесообразности той или иной тактики лечения является оценка ее фармакоэкономической эффективности. При оценке экономических затрат для лечения остеопороза изучаются влияние на риск возникновения переломов, на увеличение продолжительности и качества жизни (QALY). [51,52].

По результатам множества проводимых в последнее время исследований бисфосфонаты, как наиболее часто назначаемые препараты для лечения ОП, демонстрируют высокий экономический эффект во всех странах. Однако некоторые исследователи пришли к выводу, что эффективность по отношению к профилактике перелома шейки бедренной кости у алендроната сомнительна в сравнении с плацебо, с точки зрения ограниченности финансирования общественного здравоохранения [53—67].

Сравнивая результаты применения различных бисфосфонатов, одни авторы обнаружили, что показатели экономической эффективности ризедроната были лучше, чем алендроната [54, 55, 57], другие сообщили, что экономическая эффективность применения золедроновой кислоты является наибольшей по отношению к ризедронату для предотвращения переломов шейки бедренной кости [62]. Tosteson и соавт.[63] обнаружили, что ризедронат и алендронат были экономичнее для лечения остеопороза, но ибандронат доминировал (соотношение стоимости и эффективность по сравнению с другими препаратами). Berto и соавт. [67] сообщили, что ризедронат был более экономически эффективным в группе 65—74 лет и доминировал по отношению к алендронату, чего не наблюдалось у лиц старше 75 лет.

Стронция ранелат оказался экономически эффективным только для некоторых возрастных групп: женщины в возрасте не менее 70 лет и при наличии переломов в анамнезе [68,69].

Hiligsmann и Reginster провели сравнительную оценку терапии деносумабом и отсутствие медикаментозного лечения и подтвердили экономическую эффективность деносумаба во всех отношениях, несмотря на высокую стоимость [70]. Его применение приводит к достоверному улучшению в связи с высокой комплаентностью пациентов и наилучшими показателями в предотвращении переломов. Авторы считают, что подкожные инъекции деносумаба являются экономически эффективной альтернативой пероральным препаратам (алендронат и ризедронат) для лечения остеопороза, потому что приверженность к лечению является одной из больших проблем эффективности у пациентов с высоким риском переломов [72,73].

В настоящее время, благодаря широкому арсеналу средств для профилактики переломов и лечения остеопороза, а также накопленным данным по оценке эффективности и безопасности различных препаратов, важным вопросом является обеспечение адекватной курации пациента, своевременной оценки получаемых результатов и определения причин возможной неэффективности лечения [74].

Согласно консенсусу рабочей группы комитета научных руководителей Международной организации по изучению остеопороза (IOF), опубликованному в июле 2012 г. [73], неэффективным лечение остеопороза можно считать ситуации, когда:

1. В период лечения возникло два или более переломов, при этом прошло не менее 6 мес. от начала терапии.

2. Уровень маркеров костного ремоделирования значимо не изменяется в ходе терапии: при лечении антирезорбтивными препаратами уровень маркеров костной резорбции должен снизиться более, чем на 25%, а при лечении анаболическим парагормоном, повышение CTx или PINP должно быть не менее 25%

3. Минеральная плотность костной ткани продолжает снижаться: за период оценки в позвонках более, чем на 5%, а в проксимальных отделах бедренной кости — более, чем на 4%

4. Один перелом и повышенные уровни CTx или PINP исходно без достоверного снижения в течение лечения или один перелом и снижение МПК

5. Нет значимого снижения уровня маркеров костного метаболизма и продолжается снижение МПК

Снижение риска развития переломов наиболее вероятно у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию, без новых переломов, с повышением МПК, с достаточным снижением уровня маркеров костного метаболизма, что подтверждает целесообразность продолжения лечения.

Если результаты лечения неудовлетворительны и соответствуют одному из выше перечисленных положений, то необходимо оценить комплаентность пациентов к проводимому лечению, которая является наиболее вероятной причиной плохого ответа на терапию и исключить возможность скрытых вторичных причин остеопороза

Авторы отмечают, что изложенные позиции основаны на согласованном мнении экспертов и не имеют высокой доказательной базы.

К сожалению, к настоящему времени не существует доказательств эффективности альтернативных методов лечения при неудаче в применении одного из них. Также нет строгих доказательств предположению, что пациенты с исходно высоким костным обменом нуждаются в препаратах с более высоким антирезорбтивным потенциалом, а лица с низким уровнем костного метаболизма хуже отвечают на антирезорбтивную терапию и лучше на анаболическую, этот вопрос остается пока открытым. В заключение целесообразно очертить круг новых препаратов таргетной терапии ОП, проходящих разные фазы клинических испытаний, которые смогут расширить арсенал средств для лечения ОП, и, возможно, улучшить эффективность лечения. К препаратом антирезорбтивной терапии можно отнести непептидный ингибитор Катепсина К, основного претеолитического фермента остеокластов. В настоящее время заканчивается 3 фаза испытаний оданакатиба для приема внутрь 1 раз в неделю.

Для анаболической терапии остеопороза разработан препарат, являющися полным моноклональным человеческим антителом к склеростину. Протеин склеростин (SOST), продуцируемый и высвобождаемый остеоцитами и остеобластами, играет ключевую роль в механизме торможения развития костной ткани, подавления функции остеобластов. Препарат AMG-785 изучается в 3 фазе клинических испытаний в виде раствора для подкожных инъекций 1 раз в 1 мес.

Взоры ученых также обращены к исследованию возможностей антогониста кальций-чувствительного рецептора, обладающим способностью стимулировать выработку эндогенного паратгомона в анаболических дозах, и активность препаратов на основе рекомбинантного человеческого костно-морфогенетического белка, препаратов, влияющих на различные звенья Wnt/β-катенин сигнальной системы [75].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.:ГОЭТАР-Медиа, 2009, 272 с.

2. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis and Therapy.JAMA,2000.№287:785—795.

3. Astrand J, Thorngren KG, Tägil M. One fracture is enough! Experience with a prospective and consecutive osteoporosis screening program with 239 fracture patients. Acta Orthop. 2006 Feb;77(1):3—8.

4. Follin SL, Black JN, McDermott MT. Lack of diagnosis and treatment of osteoporosis in men and women after hip fracture. Pharmacotherapy. 2003 Feb;23(2):190—8.

5. О.В.Добровольская, Н.В. Демин, Н.В. Торопцова Состояние минеральной плотности костной ткани у женщин, перенесших малотравматичный перелом в возрасте 50 лет и старше.Остеопороз и остеопатии. 2012. № 2. С. 9—12.

6. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Ramachandran S,et al. Age- and gender-related differences in the geometric properties and biomechanical significance of intracortical porosity in the distal radius and tibia.J Bone Miner Res. 2010 May; 25(5):983—93.

7. Kazakia GJ, Burghardt AJ, Link TM Majumdar S. Variations Morphological and biomechanical indices at the distal radius in subjects with identical BMD. J Biomech. 2011 Jan 11;44(2):257—66.

8. Goldenstein J, Kazakia G, Majumdar S. In vivo evaluation of the presence of bone marrow in cortical porosity in postmenopausal osteopenic women. Ann Biomed Eng. 2010 Feb;38(2):235—46.

9. Burghardt AJ, Pialat JB, Kazakia GJ et al. Multicenter precision of cortical and trabecular bone quality measures assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. J Bone Miner Res. 2013 Mar;28(3):524—36.

10. Kazakia GJ, Nirody JA, Bernstein G et al. Age- and gender-related differences in cortical geometry and microstructure: Improved sensitivity by regional analysis. Bone. 2013 Feb;52(2):623—31.

11. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.Hip fracture in women without osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2787—93.

12. Hanley D A, J D Adachi, A Bell, and V Brown Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes Int J Clin Pract. 2012 December; 66(12): 1139—1146.

13. Hofbauer L, Kuhne C, Viereck V The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases J Musculoskel Neuron Interact 2004; 4(3):268—275.

14. Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, Gillespie MT.Osteotropic agents regulate the expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblastic stromal cells. Endocrinology 1998; 139:4743—4746.

15. Itoh K, Udagawa N, Matsuzaki K, et al. Importance of membrane- or matrix-associated forms of M-CSF and RANKL/ODF in osteoclastogenesis supported by SaOS-4/3 cells expressing recombinant PTH/PTHrP receptors. J Bone Miner Res 2000; 15:1766—1775.

16. Kanzawa M, Sugimoto T, Kanatani M, Chihara K. Involvement of osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor in the stimulation of osteoclast formation by parathyroid hormone in mouse bone cells. Eur J Endocrinol 2000; 142:661—664.

17. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: Correlation with osteoclast-like cell formation. Endocrinology 1999; 140:3552—3561.

18. Tsukii K, Shima N, Mochizuki S et al. Osteoclast differentiation factor mediates an essential signal for bone resorption induced by 1•,25-dihydroxyvitamin D3, prostaglandin E2, or parathyroid hormone in the microenvironment of bone. Biochem Biophys Res Commun 1998; 246:337—341.

19. Onyia JE, Miles RR, Yang X. et al. In vivo demonstration that parathyroid hormone 1-38 inhibits the expression of osteoprotegerin in bone with the kinetics of an immediate early gene. J Bone Miner Res 2000; 15:8630—871.

20. Brandstrom H, Bjorkman T, Ljunggren O. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. Biochem Biophys Res Commun 2001; 280:831—835.

21. Fu Q, Jilka RL, Manolagas SC, O'Brien CA. Parathyroid hormone stimulates receptor activator of NFIB ligand and inhibits osteoprotegerin expression via protein kinase A activation of cAMP-response element-binding protein. J Biol Chem 2002; 277:48868—48875.

22. Kondo H, Guo J, Bringhurst FR. Cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A mediates parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor regulation of osteoclastogenesis and expression of RANKL and osteoprotegerin mRNAs by marrow stromal cells. J Bone Miner Res 2002; 17:1667—1679.

23. Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. J Cell Biochem 2003; 89:180—190.

24. Seck T, Diel I, Bismar H, Ziegler R, Pfeilschifter J. Serum parathyroid hormone, but not menopausal status, is associated with the expression of osteoprotegerin and RANKL mRNA in human bone samples. Eur J Endocrinol 2001; 145:199—205.

25. Stilgren LS, Hegedus LM, Beck-Nielsen H, Abrahamsen B. Osteoprotegerin levels in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy and association with bone metabolism. Calcif Tissue Int 2003; 73:210—216.
26. Nakchbandi I, Lang R, Kinder B, Insogna K The role of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand/osteoprotegerin cytokine system in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):967—73.
27. Robert L. Jilka Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH Bone. 2007 June; 40(6): 1434—1446.
28. Митрохина Т.В. Юренева С.В., Майчук Е.Ю. и соавт. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки на фоне длительной гормональной терапии у женщин после овариэктомии. Остеопороз и остеопатии 2012 №2.С.13—17
29. Dr. Jae H. Kang, ScD and Dr. Francine Grodstein, ScD. Postmenopausal Hormone Therapy, Timing of Initiation, APOE and Cognitive DeclineNeurobiol Aging. 2012 July; 33(7): 1129—1137.
30. M. Almeida, S. Iyer, M. Martin-Millan et al. Estrogen receptor-α signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual J Clin Invest. 2013 January 2; 123(1): 394—404.
31. Мокрышева Н.Г. Рожинская Л.Я. Возможности альтернативного консервативного ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне фосамакса. Эффективная фармакотерапия. М.2012.С.18—25.
32. Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. Bone. 2007 Nov;41(5):882-7. Epub 2007 Jul 18.
33. Harrold LR, Mazor KM, Peterson D, Naz N. et al. Patients' knowledge and beliefs concerning gout and its treatment: a population based study.BMC Musculoskelet Disord. 2012 Sep 21;13:180.
34. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F et al. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2010 Jan;21(1):145—55.
35. Emkey R, Koltun W, Beusterien K. et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Curr Med Res Opin. 2005 Dec;21(12):1895—903.
36. 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 May;75(3):303-10. Epub 2007 Oct 22.
37. Solomon DH, Morris C, Cheng H. et al. Medication use patterns for osteoporosis: an assessment of guidelines, treatment rates, and quality improvement interventions. Mayo Clin Proc. 2005 Feb;80(2):194—202.
38. Solomon DH, Brookhart MA, Gandhi TK. et al. Adherence with osteoporosis practice guidelines: a multilevel analysis of patient, physician, and practice setting characteristics. Am J Med. 2004 Dec 15;117(12):919—24.
39. Brod M, Cobden D, Lammert M, et al. Examining correlates of treatment satisfaction for injectable insulin in type 2 diabetes: lessons learned from a clinical trial comparing biphasic and basal analogues. Health Qual Life Outcomes. 2007 Feb 7;5:8.
40. Reid IR, Miller PD, Brown JP, et al.; Denosumab Phase 3 Bone Histology Study Group. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. J Bone Miner Res. 2010 Oct;25(10):2256—65.
41. 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 Apr;28(4):746—52. doi: 10.1002/jbmr.1808.
42. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL et al. .A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):3161—9.
43. Elise F. Morgan, et al. Micro-Computed Tomography Assessment of Fracture Healing: Relationships among Callus Structure, Composition, and Mechanical Function Bone. 2009 February; 44(2): 335—344.
44. Brown JP, Prince RL, Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover inpostmenopausal women with low bone mass: randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res. 2009 Jan;24(1):153—61.
45. C.Roux,A. Fahrleitner-Pammer, et al. A Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Denosumab and rezidronate in Postmenopausal Women ASBMR; Minneapolis, MN; October 12—15, 2012.
46. Recknor et al. A Randomized Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Denosumab and Ibandronate in Postmenopausal Women Suboptimally Treated With Daily or Weekly Bishosphonates (TTI study) ASBMR; Minneapolis, MN; October 12—15, 2012.
47. Lin T, Wang C, Cai XZ, et al.. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. Int J Clin Pract. 2012 Apr;66(4):399—408.
48. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A et al.. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2013 Jan;24(1):209—17.
49. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D.A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. J Bone Miner Res. 2012 Jul;27(7):1471—9.
50. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C. et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. J Bone Miner Res. 2011 Aug;26(8):1829—35.
51. C. M. R. Brandão; G. P. M. Machado F. A. Acurcio Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review Rev. Bras. Reumatol. vol.52 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2012.
52. Hiligsmann M, Ethgen O, Bruyère O. et al. Development and validation of a Markov microsimulation model for the economic evaluation of treatments in osteoporosis. Value Health 2009;12(5):687—96.
53. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E. et al. systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005;9(22):1—160.
54. Rosner AJ, Grima DT, Torrance GW. et al. Cost effectiveness of multi-therapy treatment strategies in the prevention of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Pharmacoeconomics 1998;14 (5):559—73.
55. Iglesias CP, Torgerson DJ, Bearne A, Bose U. The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. QJM 2002;95(5):305—11.
56. Johnell O, Jönsson B, Jönsson L, Black D. Cost effectiveness of alendronate (fosamax) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures. Pharmacoeconomics 2003;21(5):305—14.
57. Brecht JG, Kruse HP, Felsenberg D, et al. Pharmacoeconomic analysis of osteoporosis treatment with risedronate. Int J Clin Pharmacol Res 2003;23(4):93—105.
58. Borgström F, Carlsson A, Sintonen H, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. Osteoporos Int 2006;17(7):996—1007.
59. Goeree R, Blackhouse G, Adachi J. Cost-effectiveness of alternative treatments for women with osteoporosis in Canada. Curr Med Res Opin 2006;22(7):1425—36.
60. Liu H, Michaud K, Nayak S, et al. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. Arch Intern Med 2006;166(11):1209—17.
61. Ström O, Borgström F, Sen SS. et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries — an economic evaluation based on the fracture intervention trial. Osteoporos Int 2007;18 (8):1047—61.
62. Earnashaw SR, Graham CN, Ettinger B. et al. Cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for women with postmenopausal osteoporosis: implications of improved persistence with less frequently administered oral bisphosphonates. Curr Med Res Opin 2007;23(10):2517—29.
63. Tosteson AN, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. Am H Manag Care 2008;14(9):605—15.
64. Wasserfallen JB, Krieg MA, Greiner RA, Lamy O. Cost-effectiveness and cost-utility of risedronate for osteoporosis treatment and fracture prevention in women: a Swiss perspective. J Med Econ 2008;11(3):499—523.
65. Berto P, Maggi S, Noale M, Lopatriello S. Risedronate versus alendronate in older patients with osteoporosis at high risk of fracture: an Italian cost-effectiveness analysis. Aging Clin Exp Res 2010;22(2):179—88.
66. Silva LK. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. Cad Saúde Pública 2003;19(4):987—1003.
67. Kanis JA, Borgström F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int 2004;15(11):862—71.
68. Hiligsmann M, Bruyère O, Reginster JY. Cost-effectiveness of strontium ranelate versus risedronate in the treatment of postmenopausal osteoporotic women aged over 75 years. Bone 2010;46(2):440—6.
69. Hiligsmann M, Bruyère O, Reginster JY. Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women. Osteoporos Int 2010;21(1):157—65.
70. Hiligsmann M, Reginster JY. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women. Bone 2010;47(1):34—40.
71. Jönsson B, Ström O, Eisman JA. et al. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2011;22(3):967—82.
72. Hiligsmann M, Reginster JY. Cost-effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates int the treatment of postmenopausal osteoporotic women in Belgium. Pharmacoeconomics 2011;29(10):895—911.
73. Diez-Perez A, Adachi JD. D.Agnusdei. JP Bilezikian, et al; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis Osteoporos Int. 2012 Dec;23(12):2769—74.
74. Eisman JA, Bogoch ER et al; ASBMR Task Force on Secondary Fracture Prevention. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. J Bone Miner Res. 2012 Oct;27(10):2039—46.
75. Сагаловски С. Остеопороз: клеточно-молекулярные механизмы развития и мишени для поиска новых средств лечения заболевания. Остеопороз и остеопатии. 2012 г. №1, стр. 150—22.