

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНОСУМАБА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА



© Л.Я. Рожинская, Е.О. Мамедова, А.С. Луценко, А.А. Малыгина, Ж.Е. Белая

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

В статье представлено описание трех клинических случаев успешного применения таргетного препарата для лечения остеопороза – деносумаба – у пациентов с различными формами остеопороза: постменопаузальным остеопорозом при неэффективности бисфосфонатов, остеопорозом смешанного генеза на фоне супрессивной терапии тиреоидными гормонами и ингибиторами ароматазы, остеопороз у мужчины на фоне первичного гиперпаратиреоза. Механизм действия деносумаба отличен от такового у бисфосфонатов: связываясь с лигандом рецептора активатора ядерного фактора каппа бета (RANKL), деносумаб предотвращает дифференцировку остеокластов из преостеокластов, и, тем самым, подавляет резорбцию костной ткани. В клинических исследованиях было показано, что деносумаб способствует дальнейшему приросту минеральной плотности костной ткани после лечения бисфосфонатами. Деносумаб применяется в России с 2012 года. Клиническая эффективность и безопасность применения позволяют отнести деносумаб к препаратам первой линии лечения остеопороза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Остеопороз; деносумаб; RANKL; денситометрия; клинический случай;*

DENOSUMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH DIFFERENT COURSES OF OSTEOPOROSIS

© Liudmila Y. Rozhinskaya, Elizaveta O. Mamedova, Alexander S. Lutsenko, Anastasia A. Malygina, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

We present three clinical cases of successful osteoporosis treatment with denosumab in patients with different courses of osteoporosis: postmenopausal with bisphosphonates ineffectiveness, osteoporosis of mixed etiology in patient on thyroid stimulating hormone suppression and aromatase inhibitor therapy and a case of osteoporosis in a male caused by primary hyperparathyroidism. Mechanism of denosumab action is different from bisphosphonates: denosumab prevents osteoclast differentiation by binding to receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) and thus suppressing bone resorption. Clinical trials showed that denosumab promotes further increase of bone mineral density after bisphosphonate treatment. Denosumab has been used in Russian Federation since 2012. Clinical effectiveness and safety profile make denosumab one of the first-line drugs for osteoporosis treatment.

KEYWORDS: *Osteoporosis; denosumab; RANKL; DXA; case report;*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Деносумаб (ДМБ) – первый разработанный и внедренный в широкую клиническую практику таргетный препарат для лечения остеопороза (ОП). Он представляет собой полное моноклональное человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа бета (RANKL) – ключевой молекулы образования зрелых остеокластов, их функциональной активности и выживания [1]. По влиянию на костный обмен деносумаб относится к классу антирезорбтивных препаратов. От бисфосфонатов (БФ) деносумаб отличается механизмом действия (он останавливает образование остеокластов из преостеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток), отсутствием накопления препарата в костной ткани и обратимостью своего действия [2]. В России ДМБ применяется с 2012 года.

Результатами многих исследований доказано, что ДМБ подавляет биохимические маркеры костного обмена, повышает минеральную плотность костной ткани (МПК) [3]. Препарат эффективен для предупреждения переломов тел позвонков, бедра и внепозвоночных переломов в течение 10 лет терапии у женщин с постменопаузальным ОП [4]. До-

казана эффективность лечения ДМБ у мужчин с сенильным ОП [5].

ДМБ препятствует потере МПК и повышает её у мужчин на фоне андроген-депривационной терапии рака предстательной железы [6], и у женщин, получающих ингибиторы ароматазы при раке молочной железы [7].

Лечение ДМБ постменопаузального ОП приводит к большему приросту МПК, измеренной двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрией, количественной компьютерной томографией и высокоразрешающей количественной компьютерной томографией, по сравнению с алендронатом [8, 9]. Назначение ДМБ после терапии алендронатом, ибандронатом и золедроновой кислотой (ЗК) приводит к дальнейшей прибавке МПК [10]. Вышеуказанные свойства ДМБ, его клиническая эффективность и безопасность применения позволяют отнести его к препаратам первой линии лечения постменопаузального, сенильного ОП и ОП, связанного с андроген-депривационной терапией или лечением ингибиторами ароматазы.

К настоящему времени мы обладаем опытом лечения деносумабом более 170 пациентов с ОП при длительности терапии от двух до пяти лет. Приводим три клинических наблюдения.



ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Пациентка Т. 78 лет обратилась амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2013 году с жалобами на боли в спине, постепенное снижение в росте на 7 см. Из анамнеза: менопауза в 42 года, у отца перелом бедра в 82 года. ОП выявлен в 68 лет. Перелом правой лучевой кости в 70 лет, плечевой кости в 75 лет. Компрессионные переломы Th12 (2 степени) и L2 (3 степени) активно выявлены на рентгенограммах при обследовании в 75 лет. При измерении МПК в 2006 г. выявлены следующие показатели: поясничные позвонки (L1–L4) -3,5 SD, шейка бедра -3,0 SD по Т-критерию. Лечение до обращения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: алендронат 70 мг 1 раз в неделю внутрь – в течение 3 лет, ибандронат 3 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца – в течение 3 лет. В первые годы лечения прирост МПК до 4% в позвонках и до 2,5% в бедре (табл. 1а). В 2012 году впервые измерен витамин D (25ОНD) – выявлено его снижение до 10,6 нг/мл, в связи с чем к терапии добавлен колекальциферол. В 2013 г., на фоне лечения, произошел перелом левой лучевой кости при падении. На денситометрии – отрицательная динамика МПК: -6% в шейке бедра и -2% в L1–L4. При дообследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: уровни кальция (Са), фосфора (Р), креатинина, щелочной фосфатазы (ЩФ), Са в суточной моче – в пределах референсных значений. 25ОНD в крови – 18,2 нг/мл (30–60), С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТх) – 0,654 нг/мл (верхняя квартиль референса), остеокальцин (ОК) – 32,4 нг/мл (верхняя квартиль референса). На рентгенограммах позвонков прогрессирование снижения высоты Th12 до 3 степени.

На основании данных анамнеза и обследования установлен диагноз: «Постменопаузальный остеопороз, тяжелая форма, прогрессирующее течение, с компрессионными переломами тел Th12 и L2, обеих лучевых костей, плечевой кости, отрицательная динамика по МПК и степени компрессии Th12 на терапии бисфосфонатами».

Обращало на себя внимание отсутствие снижения маркера костной резорбции СТх на фоне терапии ибандронатом, сохраняющийся дефицит 25ОНD. Таким образом, были следующие показания к коррекции лечения: возникновение новых переломов, отсутствие снижения маркеров костного обмена, снижение МПК в шейке бедра на 6%. В 2013 г. назначено: колекальциферол 50000 МЕ в неделю

в течение 6 недель, затем поддерживающая доза 15000 МЕ в неделю, кальция карбонат 500 мг после ужина, через 2 недели после увеличения дозы колекальциферола начато лечение ДМБ 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев.

Через три месяца от первой инъекции ДМБ: СТх 0,08 (снижение на 78%), 25ОНD – 31 нг/мл, Са, креатинин, Р, ЩФ в пределах референсных интервалов. Нежелательных явлений терапии не было. Дополнительно назначена лечебная гимнастика, ходьба 3–5 тыс. шагов в день. Через шесть месяцев пациентка отмечает улучшение общего состояния, отсутствие болей в спине, расширение двигательной активности; падений не было. Через год от начала лечения ДМБ: сохраняются целевые значения 25ОНD, снижение СТх до 0,09 нг/мл. Прирост МПК в позвонках +3,2%, в бедренной кости +3,4%. Новых переломов и снижения роста не отмечено, значительно расширилась двигательная активность. Через 4 года лечения ДМБ: новых переломов и снижения роста нет. Витамин D – 34,2 нг/мл, СТх 0,11 нг/мл. Прирост МПК за 4 года в позвонках +8,4%, в бедренной кости +4,7% (табл. 1 и 1а). Рекомендации по дальнейшему лечению: продолжить лечение ДМБ 60 мг 1 раз в 6 месяцев подкожно еще 2 года, колекальциферол 15000 МЕ в неделю, препараты кальция – 500 мг после ужина – ежедневно, гимнастика, ходьба до 5–7 тыс. шагов ежедневно.

Особенности представленного случая: тяжелое прогрессирующее течение ОП с переломами, неэффективность бисфосфонатов, начиная с пятого года лечения, недостаточная компенсация дефицита витамина D. При переводе на ДМБ после шестилетней терапии бисфосфонатами и адекватной компенсации дефицита витамина D достигнуты отличные результаты лечения как по суррогатным критериям – приросту МПК во всех отделах скелета, целевое снижение маркера костной резорбции и повышение уровня 25ОНD, так и по клиническим показателям – отсутствие новых переломов за 4 года, улучшение качества жизни, расширение двигательной активности.

Клинический случай 2

Пациент Ш. 76 лет, обратился амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2011 году с жалобами на боли в тазобедренных суставах, слабость в ногах. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, состояние после двух стентирований коронарных артерий (1999 г. и 2012 г.); гипертоническая болезнь 3 ст.; распространенный спондилоартроз со вторичным корешковым синдромом; коксартроз.

Таблица 1. Динамика показателей уровня витамина D, маркера костного метаболизма, у пациентки Т.

Показатель / год	2012 год	3 месяца после инъекции дено-сумаба	2013 год	2017 год	Референсный диапазон
25(ОН)D, нг/мл	18,2	31,0	-	34,2	30–100
β-кросс лапс, нг/мл	0,654	0,08	0,09	0,11	0,01–0,69

Таблица 1а. Динамика МПК у пациентки Т.

Область скелета/год	2006 год, исходно	2012 год, лечение БФ	2013 год, лечение БФ	2014 год, первый год лечения ДМБ	2017 год, четыре года лечения ДМБ
L1–L4	-3,5 SD по Т-критерию	+4%	-6%	+3,2%	+8,4%
Шейка бедренной кости	-3,0 SD по Т-критерию	+2,5%	-2%	+3,4%	+4,7%

В 2011 г. выявлен ОП без переломов со снижением МПК в шейке бедра до -2,8 SD, L1-L4 до -1,3 SD и в средней трети лучевой кости до -3,6 SD по Т-критерию. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России выявлена гиперкальциемия 2,6–2,75 ммоль/л (2,15–2,55), повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) до 180 пг/мл (15–65), СТх 0,94 нг/мл (норма до 0,63), остеокальцин 56 нг/мл (норма до 43), гиперкальциурия 8,6 ммоль/сутки (2,5–7,5). При ультразвуковом исследовании околощитовидных желез (УЗИ ОЩЖ) – гиперплазия трех ОЩЖ, размерами от 0,9x0,7 до 1,2x0,9 см. По данным УЗИ почек: конкременты до 0,6 см; клинических проявлений мочекаменной болезни нет.

Установлен диагноз: «Первичный гиперпаратиреоз с гиперкальциемией, гиперкальциурией, гиперплазией трех околощитовидных желез, костно-висцеральная форма (остеопороз смешанного генеза без переломов, нефролитиаз)». От предложенного хирургического лечения пациент категорически отказался. С 2011 г. назначено капельное введение золедроновой кислоты 5 мг 1 раз в год с целью лечения ОП и смягчения гиперкальциемии. К декабрю 2012 г., через год после инъекции золедроновой кислоты, прирост МПК в бедренной кости до 4%, в поясничных позвонках и в лучевой кости – без динамики. Колебания уровня кальция – от 2,6 до 2,7 ммоль/л, гиперкальциурия до 8,0 ммоль/сутки, нефролитиаз не прогрессировал, что расценено как стабилизация патологического процесса. В 2014 г. после трех вливаний золедроновой кислоты отмечена отрицательная динамика МПК: в шейке бедра -5,2%, в луче -2,4%, а через 6 месяцев после введения золедроновой кислоты нет снижения маркера костной резорбции (СТх 0,68 нг/мл), содержание 25ОНД в крови – 21,8 нг/мл. Уровень кальция крови в пределах 2,68–2,67–2,71 ммоль/л, ПТГ 208 – 230 пг/мл (7,6–69). В связи со снижением эффективности бисфосфоната по динамике МПК, отсутствием снижения СТх, сохранением умеренной гиперкальциемии, с марта 2014 г. назначено лечение ДМБ 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев и прием колекальциферола 10000 МЕ 1 раз в неделю. При отсутствии снижения уровня кальция планировалось добавить к лечению цинакальцет. Однако, на фоне инъекций ДМБ уровень кальция удерживался в пределах 2,54–2,6 ммоль/л, СТх стойко снижался до 0,1 нг/мл к настоящему времени

сделано 8 инъекций ДМБ, последняя – в сентябре 2017 г. В сентябре 2017 г. кальций 2,55, ПТГ 166 пг/мл, фосфор 1,01 ммоль/л, СТх – 0,069 нг/мл, остеокальцин – 14 нг/мл, Са в суточной моче – 8,0 ммоль/сутки, 25ОНД – 35 нг/мл, креатинин – 88 мкмоль/л, СКФ – 64 мл/мин/1,73 м², ЩФ – 59 ЕД/л. Денситометрия: L1-L4 -0,8 SD (+9,4%), шейка бедра -2,4 SD (+5,6%), средняя треть лучевой кости -3,3 SD (+2,6%) (табл. 2). УЗИ ОЩЖ и почек – без отрицательной динамики. Переломов костей и падений не было. Планируется продолжить лечение еще два года.

Особенностью представленного случая является назначение ДМБ пожилому пациенту с первичным гиперпаратиреозом, основным проявлением которого был ОП смешанного генеза (сенильный и вследствие гиперпаратиреоза) и умеренная гиперкальциемия, при отказе больного от хирургического лечения. Известно, что наряду с эффективным лечением сенильного ОП у мужчин [11], ДМБ обладает гипокальциемическим эффектом [12], в литературе имеются единичные сообщения о лечении им гиперкальциемии [13]. В результате лечения ДМБ и колекальциферолом у нашего пациента удалось достичь повышения МПК до уровня остеопении в бедренной кости, существенно повысить МПК в лучевой кости, удержать уровень кальция в пределах верхних границ референсного интервала и существенно снизить активность костной резорбции, что в совокупности способствует профилактике переломов у этого больного.

Клинический случай 3

Пациентка А. 58 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для коррекции лечения гипотиреоза. Из анамнеза известно, что в 2011 году проведена тиреоидэктомия, радиойодтерапия по поводу папиллярного рака щитовидной железы. До 2016 г. пациентка получала супрессивные дозы левотироксина, далее – заместительную терапию левотироксином в дозе 125 мкг. Менопауза с 50 лет (с 2005 г.). В 2013 г. проведена правосторонняя мастэктомия, лучевая терапия с последующей терапией ингибитором ароматазы – анастрозолом по поводу рака молочной железы (T2, N1, M0). В январе 2014 г. произошел перелом левой лучевой кости при низком уровне травмы. По данным обследования в марте

Таблица 2. Динамика показателей обмена кальция, маркера костного метаболизма, прироста МПК у пациента Ш.

Показатель	2011 год, исходно	2012 год, 1 год после ЗК	2014 год, 3 года после ЗК	2017 год, 3 года после ДМБ	Референсный диапазон
Кальций общий, ммоль/л	2,75	2,70	2,71	2,55	2,15–2,55
Кальций суточной мочи, ммоль/сут	8,6	8,0	-	8,0	2,5–8,0
Паратгормон, пг/мл	180	-	230	166	15–65
β-кросс лапс, нг/мл	0,94	-	0,68	0,069	0,01–0,69
Изменение МПКТ по данным рентгеновской денситометрии					
L1-L4	-1,3 SD по Т-критерию	без динамики	без динамики	+9,4%	-
Шейка бедренной кости	-2,8 SD по Т-критерию	+4%	-5,2%	+5,6%	
Средняя треть лучевой кости	-3,6 SD по Т-критерию	без динамики	-2,4%	+2,6%	

Примечания: ЗК – золедроновая кислота (акласта), ДМБ – деносуибаб

Таблица 3. Динамика показателей обмена кальция, маркера костного метаболизма, прироста МПК у пациентки А.

Показатель	2014 год, исходно	2017 год, 3 года после ДМБ	Референсный диапазон
Кальций общий, ммоль/л	2,31	2,42	2,15–2,55
Кальций суточной мочи, ммоль/сут	3,69	6,6	2,5–8,0
β -кросс лапс, нг/мл	0,94	0,06	0,01–0,69
Прирост МПКТ по данным рентгеновской денситометрии			
L1–L4	-3,2SD по Т-критерию	-2,6SD по Т-критерию	-
Шейка бедренной кости	-1,9SD по Т-критерию	-1,6SD по Т-критерию	-
Лучевая кость	-2,9SD по Т-критерию	-2,7SD по Т-критерию	-

2014 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: Са – 2,31 ммоль/л (2,15–2,55) 25ОНD – 17,1 нг/мл (30–60), креатинин – 55 мкмоль/л, ТТГ 0,009 мЕД/л (0,35–4,0), св. Т4 16 пмоль/л, тиреоглобулин 0,1 нг/мл, СТх – 0,74 нг/мл (норма до 0,63), Са в суточной моче 3,69 ммоль/сутки (2,5–7,5). Денситометрия: МПК в L1–L4 -3,2 SD, в шейке бедра -1,9 SD, в лучевой кости -2,9 SD по Т-критерию. Снижения роста нет. На боковых рентгенограммах позвоночника – снижения высоты тел позвонков нет.

Определены следующие факторы риска ОП и переломов: низкая масса тела, низкое потребление кальция в течение жизни, супрессивная терапия левотироксином, лечение ингибиторами ароматазы эстроген-чувствительного рака молочной железы

Установлен диагноз: «Послеоперационный гипотиреоз после тиреоидэктомии и радиойодтерапии по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Состояние после правосторонней мастэктомии и лучевой терапии по поводу эстроген-чувствительного рака, терапия ингибиторами ароматазы. Остеопороз смешанного генеза, с максимальным снижением МПК в позвонках до -3,2 SD по Т-критерию и низкотравматичным переломом левой лучевой кости в 2014 г.; дефицит витамина D».

С марта 2014 г пациентке уменьшена доза левотироксина до 88 мкг в день, назначен ДМБ 1 раз в 6 месяцев (к сентябрю 2017 г. сделано 6 инъекций), 1000 мг кальция ежедневно, колекальциферол 50000 МЕ 1 раз в неделю в течение 6 недель, а затем 15000 МЕ 1 раз в неделю. При обследовании в мае 2017 г.: Са 2,42 ммоль/л, креатинин 67 мкмоль/л, 25ОНD 34,8 нг/мл, СТх 0,06 нг/мл, ТТГ 0,9 мЕД/л, св. Т4 15,3 пмоль/л, ПТГ 36,5 пг/мл, Са в суточной моче 6,6 ммоль/сутки. Денситометрия: динамика МПК за 3 года в L1–L4 с -3,2 SD до -2,6 SD, в шейке бедра с -1,9 SD до -1,6 SD, в правой лучевой кости с -2,9 SD до -2,7 SD по Т-критерию (табл. 3). Принято решение о продолжении терапии ДМБ до отмены ингибиторов ароматазы и до повышения МПК в позвонках до уровня остеопении. На фоне лечения левотироксином в дозе 88 мкг ежедневно и колекальциферолом 15000 МЕ в неделю достигнуты необходимые целевые показатели ТТГ и 25ОНD.

Особенностью данного случая является наличие ОП смешанного генеза – постменопаузальный и ятрогенный (вследствие супрессивной терапии левотироксином и лечения ингибиторами ароматазы) у женщины в 58 лет с множественными факторами риска ОП и переломов.

В течение ряда десятилетий тамоксифен являлся основным препаратом в терапии эстроген-чувствительного рака молочной железы [14]. Ингибиторы ароматазы показали большую эффективность в предотвращении рецидивов

опухоли [15], они всё чаще включаются в стандартные схемы лечения рака молочной железы [16, 17], однако лечение этими препаратами сопровождается повышением интенсивности ремоделирования кости, что ведёт к снижению МПК и увеличению частоты переломов [18]. Клиническими исследованиями доказана эффективность ДМБ в профилактике снижения МПК и переломов у этой когорты пациентов [19, 20], и в показаниях к применению ДМБ обозначены пациентки, получающие терапию ингибиторами ароматазы. В связи с вышеизложенным, нашей пациентке с ОП была показана антирезорбтивная терапия, в частности ДМБ. Результат трехлетнего наблюдения показал терапевтическую эффективность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют эффективность и безопасность применения деносумаба при тяжелом постменопаузальном ОП при неэффективности бисфосфонатов; при ОП смешанного генеза на фоне супрессивной терапии левотироксином и ингибиторами ароматазы; при остеопорозе на фоне первичного гиперпаратиреоза, где ДМБ демонстрирует также свойство умеренного снижения гиперкальциемии. Во всех представленных случаях не было отмечено побочных эффектов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДМБ – таргетный препарат для лечения остеопороза, применяющийся при постменопаузальном ОП, ОП у женщин, получающий лечение ингибиторами ароматазы, и у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию. ДМБ обладает слабым гипокальциемическим действием и мощным антирезорбтивным эффектом и может применяться у женщин с постменопаузальным и у мужчин с сенильным ОП на фоне первичного гиперпаратиреоза [21]. ДМБ обладает доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности при длительном наблюдении за пациентами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Остеопороз и остеопатии».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- 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. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Novye napravleniya v terapii osteoporozosa – primeneniye monoklonal'nykh chelovecheski-kh antitel k RANKL (Denosumab). *Osteoporosis and osteopathy*. 2011;14(2):23-26. (In Russ.)] doi: 10.14341/osteo2011223-26
- Reid IR, Miller PD, Brown JP, et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: The FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res*. 2010;25(10):2256-2265. doi: 10.1002/jbmr.149
- Gu H-F, Gu L-J, Wu Y, et al. Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Medicine*. 2015;94(44):e1674. doi: 10.1097/md.0000000000001674
- Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(7):513-523. doi: 10.1016/s22146-51587(17)30138-9
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Краткое изложение клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза российской ассоциации эндокринологов // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19. – №3. – С. 28-36. [Mel-nichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Summary of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis of the russian association of endocrinologists. *Osteoporosis and osteopathy*. 2016;19(3):28-36. (In Russ.)] doi: 10.14341/osteo2016328-36
- Smith MR, Saad F, Egerdie B, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2009;182(6):2670-2676. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.048
- Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118(1):81-87. doi: 10.1007/s10549-009-0352-y
- Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, et al. Effects of Denosumab on the Geometry of the Proximal Femur in Postmenopausal Women in Comparison with Alendronate. *J Clin Densitom*. 2008;11(3):351-359. doi: 10.1016/j.jocd.2008.04.001
- Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: Differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res*. 2010;25(8):1886-1894. doi: 10.1002/jbmr.81
- Brown JP, Roux C, Ho PR, et al. Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risedronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate. *Osteoporos Int*. 2014. doi: 10.1007/s00198-014-2692-7
- Langdahl BL, Tegljbjærg CS, Ho P-R, et al. A 24-Month Study Evaluating the Efficacy and Safety of Denosumab for the Treatment of Men With Low Bone Mineral Density: Results From the ADAMO Trial. *J Clin Endocr Metab*. 2015;100(4):1335-1342. doi: 10.1210/jc.2014-4079
- Okada N, Kawazoe K, Teraoka K, et al. Identification of the Risk Factors Associated with Hypocalcemia Induced by Denosumab. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(10):1622-1626. doi: 10.1248/bpb.b13-00496
- Thosani S, Hu M. Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy. *Future Oncology*. 2015;11(21):2865-2871. doi: 10.22217/fon.15.232
- Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 1998;351(9114):1451-1467. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11423-4
- Cheung KL. Endocrine therapy for breast cancer: an overview. *The Breast*. 2007;16(4):327-343. doi: 10.1016/j.breast.2007.03.004
- Carpenter R, Miller WR. Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(S1):S1-S5. doi: 10.1038/sj.bjc.6602688
- Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(Supplement 8):VIII26-VIII35. doi: 10.1093/annonc/mdm263
- Hadji P. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in women with breast cancer. *BoneKey Reports*. 2015;4. doi: 10.1038/bonekey.2015.60
- Lipton A. Denosumab in Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2010;13(1):1-4. doi: 10.1007/s11912-010-0135-y
- Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9992):433-443. doi: 10.1016/s0140-6736(15)60995-3
- Белая Ж.Е. Преимущества таргетной терапии при остеопорозе // Эффективная Фармакотерапия. – 2016. – №. 27. – С. 16-21. [Belaya Z. Benefits of targeted therapy during osteoporosis. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;27:16-21 (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: rozhinskaya@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775.

Мамедова Елизавета Октаевна [Elizaveta O. Mamedova, research fellow]; e-mail: lilybet@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017

Луценко Александр Сергеевич, [Alexander S. Lutsenko]; e-mail: some91@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; eLibrary SPIN: 4037-1030.

Малыгина Анастасия Андреевна, [Anastasia A. Malygina]; e-mail: malygina.aa@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4567-2412>;

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Рожинская Л.Я., Мамедова Е.О., Луценко А.С., Малыгина А.А., Белая Ж.Е. Применение деносумаба при различных вариантах течения остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 2017. — Т. 20. — №2. — С.58-62. doi: 10.14341/osteo9524

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhinskaya LY, Mamedova EO, Lutsenko AS, Malygina AA, Belaya ZE. Denosumab treatment in patients with different courses of osteoporosis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2017;20(2):58-62. doi: 10.14341/osteo9524