



Современные возможности терапии остеопороза

Остеопороз – одно из наиболее распространенных хронических прогрессирующих системных заболеваний. Для него характерно снижение плотности костной ткани и повышение риска переломов.

Современные методы профилактики и лечения остеопороза позволяют предотвратить разрушение костной ткани и, следовательно, переломы. Симпозиум, организованный при поддержке компании «Амджен» в рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (25 мая 2019 г., Москва), был посвящен проблеме лечения остеопороза. Особое внимание участники симпозиума уделили вопросам эффективности применения препарата деносумаб (Пролиа) на основе человеческих моноклональных антител (иммуноглобулин G2) к RANKL.



Д.м.н., профессор
Ж.Е. Белая

Открыла симпозиум заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии), профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, д.м.н. Жанна Евгеньевна БЕЛАЯ. Выступающая напомнила слушателям, что современная тактика

Последовательная и комбинированная терапия остеопороза

лечения остеопороза предусматривает применение препаратов с разными механизмами действия – антирезорбтивных и анаболических. К первым относят деносумаб – моноклональное антитело к RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Каппа-B Ligand), а также алендронат, ризедронат, ибандронат и золедронат – бисфосфонаты. Для анаболической терапии используют препарат на основе фрагментов молекулы паратгормона – терипаратид.

Наиболее часто для терапии остеопороза используют антирезорбтивные препараты.

Как известно, бисфосфонаты связываются с кальцием в кристаллах гидроксиапатита. При этом они концентрируются в местах наиболее активного ремоделирования костной ткани и изменяют активность остеокластов, стимулируя их

апоптоз. Несмотря на то что бисфосфонаты являются хорошо исследованными препаратами и используются для лечения остеопороза на протяжении многих лет, остается ряд нерешенных вопросов. В первую очередь это касается влияния бисфосфонатов на остеобласты, процесс костеобразования и остециты. Кроме того, недостаточно исследовано их воздействие на гидроксиапатит в долгосрочной перспективе.

Деносумаб связывает RANKL и снижает активность, а также жизнеспособность остеокластов, за счет чего подавляется костная резорбция¹. Однако не установлено, будет ли RANKL образовываться в еще большем количестве в отсутствие остеокластов. Что произойдет с RANKL после выведения деносумаба? Могут ли остеобласты образовываться без остеоклас-

¹ Baron R., Ferrari S., Russell R.G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects // Bone. 2011. Vol. 48. № 4. P. 677–692.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

тов и осуществлять костное моделирование?

Эффективность деносуаба в лечении остеопороза была доказана в ряде исследований. Установлено, что деносуаб увеличивает минеральную плотность кости (МПК) в значительно большей степени, чем ибандронат и ризедронат, при постменопаузальном остеопорозе². В другом исследовании выявлено, что деносуаб по сравнению с золедроновой кислотой более эффективно повышал МПК у женщин в период постменопаузы, ранее леченных пероральными бисфосфонатами³. Данные, полученные из долгосрочных проспективных исследований, продемонстрировали длительный эффект деносуаба на МПК в проксимальном отделе бедра. Результаты исследований подтверждают, что при недостаточной прибавке МПК на фоне терапии бисфосфонатами или другими препаратами достичь лучшего эффекта можно с помощью перевода пациента на деносуаб. Следует учитывать, что деносуаб не накапливается в костной ткани и его эффекты обратимы. Согласно результатам исследований, МПК снижается, а концентрации маркеров костной резорбции (сывороточных С-концевых тепептидов коллагена 1 типа)

достигают исходных значений в течение года после прекращения терапии^{4,5}.

Поскольку эффект деносуаба на костную ткань и костный метаболизм полностью обратим, после его отмены риск переломов повышается. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что отмена деносуаба приводила к небольшому увеличению риска множественных переломов позвонков у пациентов с переломами в анамнезе⁶.

В ряде исследований оценивалась возможность бисфосфонатов предотвращать потерю костной ткани после отмены деносуаба. Установлено, что, если пациент с остеопорозом до терапии деносуабом принимал бисфосфонаты, эффекта отмены в полной мере не наблюдается. Назначение бисфосфонатов после применения деносуаба способствовало сохранению уровня МПК, в том числе у тех пациентов, которые ранее не принимали бисфосфонаты. Так, переход с деносуаба на алендронат предотвращал потерю костной ткани у женщин в постменопаузе⁷.

В исследовании FRAME пациентов с остеопорозом сначала рандомизировали для получения ромосозумаба или плацебо в течение одного года, затем обеим группам

был назначен деносуаб в течение двух лет. Золедроновая кислота применялась через 65 дней после окончания исследования. Это позволило сохранить положительный эффект предшествующего лечения деносуабом. Пациенты, не получавшие лечения бисфосфонатом по окончании исследования, потеряли от 80 до 90% прироста МПК⁸. Установлено также, что переход с ромосозумаба на деносуаб ассоциировался с низким риском переломов⁹.

Эксперты Независимого медицинского агентства указали на отсутствие убедительных данных о повышении риска переломов после отмены деносуаба (Пролии). Так, частота новых переломов позвонков после прерывания терапии деносуабом (Пролией) и плацебо была аналогичной. В то же время, по мнению экспертов Европейского общества кальцифицированных тканей, лечение деносуабом не должно прекращаться без принятия решения о назначении альтернативной терапии во избежание быстрой потери МПК и потенциального эффекта отмены в отношении риска переломов тел позвонков¹⁰.

В рекомендациях Российского экспертного совета по применению деносуаба указано, что у лиц с высоким риском пере-

² Brown J.P., Roux C., Ho P.R. et al. Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risendronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25. № 7. P. 1953–1961.

³ Miller P.D., Pammacciulli N., Brown J.P. et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 8. P. 3163–3170.

⁴ Bone H.G., Bolognese M.A., Yuen C.K. et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 4. P. 972–980.

⁵ Adami S., Idolazzi L., Fracassi E. et al. Osteoporosis treatment: when to discontinue and when to re-start // Bone Res. 2013. Vol. 1. № 4. P. 323–335.

⁶ Cummings S.R., Ferrari S., Eastell R. et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension // J. Bone Miner. Res. 2018. Vol. 33. № 2. P. 190–198.

⁷ Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.T. et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 1. P. 317–326.

⁸ Horne A.M., Mihov B., Reid I.R. Bone loss after romosozumab/denosumab: effects of bisphosphonates // Calcif. Tissue Int. 2018. Vol. 103. № 1. P. 55–61.

⁹ Cosman F., Crittenden D.B., Adachi J.D. et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 16. P. 1532–1543.

¹⁰ Tsoardi E., Langdahl B., Cohen-Solal M. et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS // Bone. 2017. Vol. 105. P. 11–17.

эндокринология



ломов оптимальная продолжительность лечения деносумабом должна составлять не менее десяти лет, так как в течение этого периода времени данная терапия считается эффективной и безопасной. У лиц с умеренным риском переломов лечение должно проводиться не менее трех лет (при невозможности контролировать МПК) или до достижения цели – увеличения МПК по Т-критерию до $-2,0$ SD и выше в отсутствие низкоэнергетических переломов на фоне применения деносуемаба. Через шесть месяцев после прекращения лечения (шесть месяцев от последней инъекции деносуемаба) всем пациентам рекомендованы пероральные бисфосфонаты. При назначении золедроновой кислоты требуется перерыв до 65 дней от даты предполагаемой следующей инъекции деносуемаба¹¹.

Таким образом, для предупреждения потери МПК после отмены деносуемаба следует рекомендовать бисфосфонаты. Нельзя забывать, что остеопороз – хроническое заболевание, требующее длительного лечения и наблюдения.

В настоящее время доказана эффективность последовательной терапии остеопороза. Это подразумевает назначение антирезорбтивных препаратов после анаболических. Анаболические препараты не накапливаются в костной ткани, их действие обратимо, поэтому после отмены требуется терапия, предотвращающая уменьшение МПК и останавливающая процессы костного ремоделирования. Эффект перехода с терипаратида

на пероральные бисфосфонаты или деносумаб продемонстрирован у пациентов с первичным остеопорозом. Через 12 месяцев прирост МПК в группе, начавшей получать деносумаб, был значимо выше, чем в группе бисфосфонатов¹². Аналогичные результаты получены в ходе исследования по оценке изменения МПК в позвонках и шейке бедра у пациентов, которым после окончания курса терипаратида был назначен деносумаб или золедроновая кислота. Лечение деносумабом ассоциировалось с большим повышением МПК¹³.

Изложенное выше позволяет сделать вывод, что после окончания анаболической терапии для поддержания ее эффектов показаны антирезорбтивные препараты. При недостаточном приросте МПК после анаболической терапии рекомендуется преимущественное назначение деносуемаба и только после достижения желаемого эффекта – бисфосфонатов.

В клинической практике в ряде случаев возникает необходимость начать лечение остеопороза с антирезорбтивных препаратов с последующим переходом на анаболические. В открытом одноцентровом исследовании DATA у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, ранее не получавших лечения, сравнивали эффективность деносуемаба, терипаратида, а также их комбинации. Установлено, что при назначении терипаратида после деносуемаба МПК снижалась¹⁴. Вместе с тем, согласно результатам исследования DATA, комбинация терипарати-

да и деносуемаба повышала МПК больше, чем монотерапия любым из препаратов.

Таким образом, у пациентов с тяжелым остеопорозом оправдан перевод с бисфосфонатов на терипаратид для предотвращения переломов позвонков и сохранения темпов прибавки МПК. Перевод с деносуемаба на терипаратид может сопровождаться снижением МПК, эффекты такой схемы лечения на переломы остаются неизвестными.

Подводя итог, Ж.Е. Белая подчеркнула целесообразность и эффективность следующих схем последовательной терапии остеопороза:

- назначение бисфосфонатов после деносуемаба для предотвращения потери накопленной костной массы;
- назначение деносуемаба после бисфосфонатов для дальнейшего прироста МПК.

После терапии анаболическим препаратом целесообразно использовать деносумаб для лучшей прибавки МПК или бисфосфонаты для сохранения анаболического эффекта. Если лечение начато с бисфосфонатов, в дальнейшем возможен перевод на анаболические препараты для предотвращения переломов в популяции высокого риска. Для достижения максимального эффекта в отношении МПК необходимо комбинировать деносумаб и терипаратид. Важно напомнить, что переходить с деносуемаба на терипаратид не следует. Кроме того, не следует комбинировать бисфосфонаты и терипаратид, лучше назначать их последовательно.

¹¹ Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ершова О.Б. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносуемаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) // Остеопороз и остеопатия. 2018. Т. 21. № 1. С. 4–9.

¹² Ebina K., Hashimoto J., Kashii M. et al. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis // J. Bone Miner. Metab. 2017. Vol. 35. № 1. P. 91–98.

¹³ Burkard D., Beckett T., Kourtjian E. et al. Effects of bone remodeling agents following teriparatide treatment // Osteoporos. Int. 2018. Vol. 29. № 6. P. 1351–1357.

¹⁴ Leder B.Z., Tsai J.N., Uihlein A.V. et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 5. P. 1694–1700.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

Применение Пролии (деносумаба) у пациентов с онкологическими заболеваниями без метастазов в костную ткань

Как отметила профессор отделения нейроэндокринологии и остеопатий НМИЦ эндокринологии, д.м.н. Людмила Яковлевна РОЖИНСКАЯ, остеопороз выявляется примерно у 30% больных раком молочной железы (РМЖ), у 18% – раком предстательной железы, у 9% пациентов в случае аллогенной трансплантации костного мозга. Факторы риска развития остеопороза отмечаются у 62% пациентов со злокачественными новообразованиями. Остеопении и остеопороз диагностируют у 73% мужчин старше 70 лет на фоне антиандрогенной терапии, у 50,6% при раке яичка и 58% при аллогенной трансплантации костного мозга¹⁵.

У онкологических больных риск развития остеопороза выше, чем в популяции. Этому способствуют деструктивные воздействия на кость биологически активных веществ, вырабатываемых опухолью, некоторые виды противоопухолевого лечения, такие как химиотерапия, лучевая терапия на органы малого таза, длительный прием ингибиторов ароматазы у женщин с РМЖ, прием антиандрогенов у пациентов с раком предстательной железы и длительный прием глюкокортикостероидов (ГКС).

Социальное значение остеопороза определяется в первую очередь переломами, в том числе перело-

мами шейки бедра, которые занимают четвертое место в структуре смертности от неинфекционных заболеваний^{16, 17}.

Как известно, у женщин в постменопаузальном периоде эстрогены вырабатываются преимущественно в результате периферического превращения андрогенов. Общий уровень синтеза эстрогенов снижается и остается низким. Ароматаза превращает андрогены в производные эстрогенов (эстрадиол, эстриол, эстрон)¹⁸.

В то же время эстрогены играют важную роль в развитии, прогрессировании и исходе РМЖ. Около 75% опухолей экспрессируют рецепторы эстрогена¹⁹, 65–70% – рецепторы прогестерона^{20, 21}.

Противодействие эстрогенам является ключевой стратегией лечения РМЖ.

Снижение уровня эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде может быть достигнуто с помощью ингибиторов ароматазы или тамоксифена¹⁹. В течение десятилетий тамоксифен являлся основным препаратом при РМЖ. Однако ингибиторы ароматазы также доказали эффективность в предотвращении рецидивов опухоли, поэтому все чаще включаются в стандартные схемы лечения²². Они обладают более благоприятным профилем безопасности по сравнению с тамоксифеном.



Д.м.н., профессор
Л.Я. Рожинская

В то же время их прием сопровождается повышением интенсивности костного ремоделирования, что приводит к снижению МПК и увеличению частоты переломов.

Снижение МПК, индуцированное применением ингибиторов ароматазы, обозначается как СТІВL-AI (лечение рака ингибиторами ароматазы, индуцирующее потерю массы кости). В настоящее время для профилактики развития остеопороза, снижения МПК и риска переломов у больных РМЖ применяют антирезорбтивные препараты. Оценка МПК у больных, получающих ингибиторы ароматазы, показала, что терапия бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой, как в отсроченном, так и в профилактическом режиме предупреждала ее потерю.

Проведенные исследования позволили сделать выводы, что применение бисфосфонатов при СТІВL-AI повышает МПК, однако длитель-

¹⁵ Coleman R.E., Abrahamsson P.A., Hadji P. Handbook of cancer-related bone disease. BioScientifica Ltd, 2010.

¹⁶ Shapiro C.L., Manola J., Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. № 14. P. 3306–3311.

¹⁷ Снеговой А.В. Проблема остеопороза на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии // Практическая онкология. 2011. Т. 12. № 3. С. 136–145.

¹⁸ Smith I.E., Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 24. P. 2431–2442.

¹⁹ Harrell J.C., Dye W.W., Harvell D. et al. Estrogen insensitivity in a model of estrogen receptor positive breast cancer lymph node metastasis // Cancer Res. 2007. Vol. 67. № 21. P. 10582–10591.

²⁰ Dowsett M., Houghton J., Iden C. et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 5. P. 818–826.

²¹ Elledge R.M., Green S., Pugh R. et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study // Int. J. Cancer. 2000. Vol. 89. № 2. P. 111–117.

²² Cheung K.L. Endocrine therapy for breast cancer: an overview // Breast. 2007. Vol. 16. № 4. P. 327–343.



ное их использование невозможно из-за низкой приверженности лечению и плохой переносимости. Терапия золедроновой кислотой 4 мг (внутривенное введение) каждые шесть месяцев значительно повышает МПК и снижает риск переломов. При этом золедроновая кислота лучше переносится.

После появления нового мощного антирезорбтивного препарата деносумаба его эффективность изучали и у пациентов, получавших ингибиторы ароматазы. В частности, было проведено многоцентровое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование с участием пациенток с неметаболическим РМЖ, получавших ингибиторы ароматазы. Первичной конечной точкой исследования было время до возникновения первого клинического перелома.

Результаты исследования продемонстрировали, что деносумаб при добавлении к ингибиторам ароматазы увеличивал время до первого клинического перелома в два раза по сравнению с плацебо. Частота переломов в группе деносумаба была в два раза ниже, чем в группе плацебо. На фоне трехлетней терапии деносумабом отмечено значительное повышение МПК во всех отделах скелета²³.

На сегодняшний день существуют разные клинические рекомендации по лечению остеопороза у больных раком. Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества медицинской онкологии, бисфосфонаты и деносумаб предотвращают снижение плотности костной ткани у пациентов с первично-операбельным РМЖ, получающих ингибиторы ароматазы или гормональную терапию в комбинации с овариальной супрессией. Все женщины с диагно-

зом «гормонозависимый первично-операбельный РМЖ» и сохраненной менструальной функцией должны быть информированы о возможном риске снижения МПК перед началом терапии препаратами, повышающими риск развития остеопороза, если Т-критерий менее $-2,0$ SD. Всем пациентам, получающим терапию, влияющую на МПК, необходимо назначить диету, включающую продукты с высоким содержанием кальция, витамин D в дозе 1000–2000 МЕ/сут и увеличить физическую нагрузку²⁴. В 2017 г. был опубликован обзор рекомендаций, разработанных на основе консенсуса семи ведущих международных сообществ по изучению остеопороза и рака молочной железы. По мнению международных экспертов, у всех пациентов, начинающих принимать ингибиторы ароматазы, следует оценить риск переломов, увеличить физическую нагрузку и добавить в рацион пищу, богатую кальцием, и пищевую добавку с витамином D. Терапия, направленная на укрепление костной системы, должна быть назначена при Т-критерии менее $-2,0$ SD, а также менее $-1,5$ SD при наличии одного из дополнительных факторов риска или более чем двух факторов риска без снижения МПК во время терапии ингибиторами ароматазы. К пациентам с Т-критерием более $-1,5$ SD, но без факторов риска должен применяться индивидуальный подход в зависимости от степени потери МПК в первый год терапии. Необходимо регулярно контролировать соблюдение рекомендаций пациентками и проводить оценку МПК²⁵. В международных клинических рекомендациях по профилактике снижения МПК вследствие

приема ингибиторов ароматазы у женщин в постменопаузе с низким риском рецидива РМЖ отмечено, что химиотерапия вряд ли оказывает прямое влияние на снижение МПК, а тамоксифен снижает риск развития переломов. Кроме того, при Т-критерии $\leq 2,0$ SD или наличии более двух факторов риска переломов рекомендованы деносумаб или бисфосфонаты²⁵.

Далее профессор Л.Я. Рожинская рассмотрела вопросы лечения остеопороза у пациентов с раком предстательной железы. По данным статистики, рак предстательной железы – второй по распространенности вид рака у мужчин. С данной патологией 75% пациентов в возрасте 65 лет и старше²⁶.

В развитии и прогрессировании рака предстательной железы важную роль играют андрогены. Экспрессия рецепторов андрогенов наблюдается во всей ткани прогрессирующего рака предстательной железы и гормонорезистентного рака.

Противодействие андрогенам является ключевой стратегией лечения. Антиандрогенная терапия применяется перед хирургическим или лучевым лечением для уменьшения размера опухоли, как вспомогательная терапия в дополнение к лучевой терапии первой линии у пациентов с высоким риском рецидивов, при рецидиве заболевания после хирургического лечения, а также при распространении патологического процесса²⁷. Целью антиандрогенной терапии служит снижение уровня андрогенов. Элиминация ростовых сигналов предотвращает распространение раковых клеток. Антиандрогенная терапия включает хирургическую кастрацию (орхи-

²³ Gnant M., Pfeiler G., Steger G.G. et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSCG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20. № 3. P. 339–351.

²⁴ Coleman R., Body J.J., Aapro M. et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. Suppl. 3. P. iii124–137.

²⁵ Hadji P., Aapro M.S., Body J.J. et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCO IMS, and SIOG // *J. Bone Oncol.* 2017. Vol. 7. P. 1–12.

²⁶ Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* 2005. Vol. 55. № 2. P. 74–108.

²⁷ Heinlein C.A., Chang C. Androgen receptor in prostate cancer // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25. № 2. P. 276–308.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

эктомии), применение агонистов и антагонистов лютеинизирующего релизинг-гормона и полную блокаду андрогенов. В клинической практике, как правило, используют антагонисты лютеинизирующего релизинг-гормона.

Среди побочных эффектов антиандрогенной терапии наиболее распространенными являются снижение либидо, эректильная дисфункция, увеличение массы тела, потеря мышечной массы, выпадение волос. Незаметными глазу, но клинически важными считаются снижение МПК, анемия, развитие или ухудшение течения артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, изменение липидного профиля и т.д.²⁸

В многочисленных исследованиях доказано, что терапия антиандрогенами снижает МПК, особенно в проксимальном отделе позвоночника, и повышает риск переломов. При этом последний напрямую зависит от длительности антиандрогенной терапии²⁹.

В настоящее время для профилактики остеопороза у пациентов, получающих антиандрогенную терапию, стали использовать антирезорбтивные препараты. Установ-

лено, что применение алендроната и золедроновой кислоты значительно увеличивает МПК. В большинстве случаев такая терапия хорошо переносится. Однако зарегистрированного показания для использования бисфосфонатов в лечении остеопороза и профилактике переломов, индуцированных антиандрогенной терапией, пока нет³⁰.

Не так давно для лечения потери костной массы у больных на фоне антиандрогенной терапии была доказана эффективность деносумаба. В рандомизированном плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании оценивали применение деносумаба у мужчин, длительно получавших антиандрогенную терапию по поводу рака предстательной железы. Анализ его результатов свидетельствует о достоверном повышении МПК во всех участках скелета, в том числе в поясничном отделе позвоночника, бедре и дистальной 1/3 лучевой кости. Применение деносумаба сопровождалось снижением суммарной частоты новых переломов позвоночника через 12, 24 и 36 месяцев. Достоверное снижение риска перелома тел позвонков сохранялось на протяжении трех лет лечения³¹.

Таким образом, эффективность деносумаба у пациентов с раком предстательной железы, получавших антиандрогенную терапию, которая индуцирует остеопороз и переломы, доказана. Применение деносумаба сопровождается снижением суммарной частоты новых переломов позвоночника на всех этапах лечения, начиная с первого года лечения.

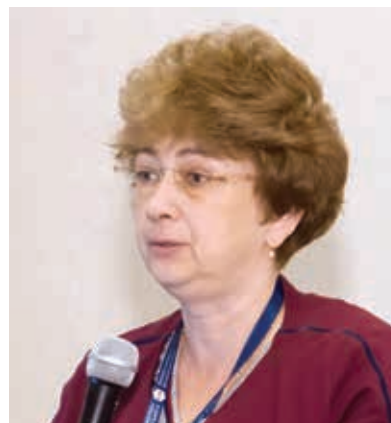
Подводя итог, профессор Л.Я. Рожинская отметила, что на сегодняшний день деносумаб (Пролию) применяют для лечения:

- постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов;
- потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу РМЖ, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормондепривационную терапию, при повышенном риске переломов;
- потери костной массы, связанной с длительной терапией системными ГКС у взрослых пациентов при повышенном риске переломов.

Возможности Пролии в терапии разных форм остеопороза

Профессор кафедры госпитальной терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., врач-пульмонолог городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева Ирина Александровна БАРАНОВА сделала акцент на возможности применения деносумаба в терапии разных форм остеопороза. В ка-

честве примера она представила несколько клинических случаев. *Клинический случай 1.* Пациентка 55 лет, менопауза наступила в 50 лет. У больной легкая степень артериальной гипертензии, которая хорошо контролируется препаратами. Переломов ранее не было, однако семейный анамнез отягощен (мама умерла после перелома шейки бедра).



Д.м.н., профессор
И.А. Баранова

²⁸ Higano C.S. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity // Urology. 2003. Vol. 61. № 2. Suppl. 1. P. 32–38.

²⁹ Shahinian V.B., Kuo Y.F., Freeman J.L., Goodwin J.S. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 2. P. 154–164.

³⁰ Greenspan S.L., Nelson J.B., Trump D.L., Resnick N.M. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. № 6. P. 416–424.

³¹ Smith M.R., Egerdie B., Hernández Toriz N. et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 8. P. 745–755.



При проведении остеоденситометрии показатели МПК по Т-критерию: поясничный отдел позвоночника -2,3 SD, шейка левой бедренной кости -2,8 SD.

Диагноз: постменопаузальный остеопороз.

Пациентке назначен деносуаб (Пролиа) – препарат первого выбора для лечения постменопаузального остеопороза. Согласно данным исследования FREEDOM по постменопаузальному остеопорозу, применение деносуаба через три года статистически значимо снижало относительный риск переломов в ключевых участках скелета по сравнению с использованием плацебо (переломов тел позвонков на 68%, переломов бедра на 40%, внепозвоночных переломов на 20%)³². Кроме того, на фоне такой терапии отмечена стабильно низкая частота переломов позвонков, шейки бедра, внепозвоночных переломов в течение десяти лет³³.

Клинический случай 2. Пациентка 65 лет. Страдает гипертонической болезнью (третья стадия, артериальная гипертензия первой степени, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений), сахарным диабетом 2 типа (гликированный гемоглобин < 7,5%, осложнения – диабетическая нефропатия, ретинопатия, нейропатия), хронической болезнью почек в стадии 3б.

Креатинин крови – 150 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации – 31 мл/мин/1,73 м².

При остеоденситометрии показатель МПК: в поясничном отделе позвоночника -2,8 SD, шейке бед-

ренной кости -2,6 SD. Низкоэнергетические переломы отсутствуют. Диагноз: остеопороз (постменопаузальный и на фоне сахарного диабета).

При назначении антиостеопоротического лечения пациентам с сопутствующими заболеваниями существуют определенные ограничения. Не рекомендовано назначение бисфосфонатов при клиренсе креатинина < 35 мл/мин, терипаратида при клиренсе креатинина < 30 мл/мин.

В исследовании у пациентов с различной степенью тяжести почечной дисфункции, включая пациентов, получавших диализную терапию, было показано, что степень выраженности почечной недостаточности не влияла на параметры фармакокинетики деносуаба³⁴. Применение препарата способствует повышению МПК вне зависимости от стадии хронической болезни почек. Деносуаб эффективно снижает риск переломов и не увеличивает частоту побочных эффектов у пациентов с нарушением функции почек³⁵. Поэтому препаратом выбора для лечения остеопороза в данном случае также является деносуаб.

Клинический случай 3. Пациент 76 лет, жалуется на боли в спине. Стаж табакокурения – 55 лет, 20 сигарет/день.

Диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), группа D, GOLD IV (крайне тяжелая обструкция). Получает два бронхорасширяющих препарата длительного действия и ингаляционный ГКС.

Результаты остеоденситометрии продемонстрировали очень низкие показатели МПК как в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий -4,4 SD), так и в шейке бедренной кости (Т-критерий -3,7 SD). По данным лабораторных исследований выявлен дефицит витамина D, что характерно для табакокурльщиков и пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями. При проведении рентгеноморфометрии выявлены переломы Th11, L1, L2. Пациенту установлен диагноз «остеопороз (первичный и вторичный на фоне ХОБЛ) с патологическими переломами тел позвонков».

Безусловно, в схему лечения должен быть добавлен деносуаб – препарат первой линии для лечения остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов. Согласно результатам одного из исследований, через 12 месяцев терапии деносуабом по сравнению с приемом плацебо наблюдался выраженный прирост МПК во всех точках оценки. При этом таковой не зависел от возраста, оцениваемого десятилетием риска переломов, уровня тестостерона, исходных показателей МПК и наличия в анамнезе остеопоротических переломов³⁶.

Клинический случай 4. Пациентка 78 лет. Менопауза наступила в 46 лет. Страдает гипертонической болезнью (третья стадия, артериальная гипертензия третьей степени, четвертая группа риска сердечно-сосудистых осложнений), ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией

³² Dempster D.W. Anatomy and functions of the adult skeleton // Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism / ed. M.J. Favus. 6th edn. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. P. 7–11.

³³ Bone H.G., Wagman R.B., Brandt M.L. et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. Vol. 5. № 7. P. 513–523.

³⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Пролиа // www.rlsnet.ru/tn_index_id_48723.htm.

³⁵ Jamal S.A., 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. Vol. 26. № 8. P. 1829–1835.

³⁶ Langdahl B.L., Teglbyjerg C.S., 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. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 4. P. 1335–1342.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

напряжения третьего функционального класса, ревматоидным артритом (серонегативным). В 1995 г. перенесла перелом шейки левой плечевой кости при падении с высоты собственного роста. В 2013 г. по данным денситометрии определена остеопения (МПК в поясничном отделе позвоночника по Т-критерию -1,4 SD, шейке бедра -1,5 SD), и, несмотря на наличие низкоэнергетического перелома в анамнезе, лечение ошибочно не было назначено. В дальнейшем отмечена отрицательная динамика показателей МПК. В 2015 г. была начата терапия пероральным бисфосфонатом. В 2016 г. пациентка перенесла перелом дистального отдела предплечья, в 2017 г. – низкоэнергетические переломы тел четвертого и пятого поясничных позвонков. За это время отмечено дальнейшее снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости.

Развитие двух и более низкоэнергетических переломов за время лечения, потеря МПК на 4% в проксимальном отделе бедренной кости и на 5% в поясничном отделе позвоночника за два последовательных измерения свидетельствовало о неэффективности назначенной терапии.

В большом числе сравнительных исследований деносуаб продемонстрировал превосходство над бисфосфонатами в увеличении МПК. Это были сравнительные исследования деносуаба с алендронатом у ранее не леченных пациентов, деносуаба с алендронатом, ибандронатом, ризедронатом, золедроновой кислотой у больных, переведенных с терапии бисфосфонатами. Так, на фоне применения деносуаба МПК

значимо увеличивалась уже через шесть месяцев по сравнению с использованием алендроната и через 12 месяцев по сравнению с использованием других бисфосфонатов^{37,38}.

Недавно опубликованы результаты исследования, которое доказало, что терапия препаратом Пролиа более эффективна с экономической точки зрения, чем применение дженериков алендроната, в определенных популяциях пациентов (возраст 70 лет и старше, наличие перелома в анамнезе)³⁹.

Пациентка переведена на терапию деносуабом. В данный момент времени лечение продолжается. Повторных переломов не было.

Как уже отмечалось ранее, среди показаний к назначению деносуаба (Пролиа) появилось новое – потеря костной массы, связанная с длительной терапией системными ГКС, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов.

Клинический случай 5. Пациент 58 лет жалуется на боли в грудном и поясничном отделах позвоночника. Длительный стаж табакокурения. Диагноз: ХОБЛ, группа D, крайне тяжелая обструкция (GOLD IV). В 2015 и 2016 гг. получал преднизолон 5 мг/сут, ингаляционные ГКС, бета-2-агонисты длительного действия. В 2017 г. после госпитализации и обследования была назначена адекватная ингаляционная терапия ХОБЛ, однако пациент не следовал рекомендациям. В течение двух лет по месту жительства ежемесячно проходил курсы парентеральной терапии дексаметазоном. По сравнению с другими системными ГКС дексаметазон в большей степени подавляет функцию коры надпо-

чечников. Его длительное применение не рекомендуется в связи с опасностью серьезных побочных эффектов (прежде всего из-за угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушения обменных процессов, психостимулирующего действия).

Результаты обследований свидетельствовали о выраженном снижении МПК. Т-критерий поясничного отдела позвоночника -3,2 SD, шейки бедра -2,5 SD. При рентгенографии выявлены множественные компрессионные переломы тел позвонков.

Диагноз: лекарственный остеопороз с патологическими переломами (Th3, Th5, Th6, Th11, Th12, L1).

Следует отметить особенности ГКС-остеопороза. Потеря костной массы и повышение риска переломов происходят в первые три – шесть месяцев терапии пероральными ГКС. В течение первого года костная масса может снизиться на 12%. В дальнейшем темпы немного замедляются, но потеря костной массы прогрессирует. Переломы костей скелета имеют различную локализацию. Наиболее высок риск переломов тел позвонков, которые развиваются, как правило, бессимптомно. С повышением суточной и кумулятивной дозы, длительности приема ГКС риск переломов возрастает. При этом безопасной дозы пероральных ГКС не существует.

Развитие переломов при приеме ГКС не зависит от показателей МПК. Переломы происходят при более высоких значениях МПК, чем при первичном остеопорозе. Несмотря на то что терапия ГКС является наиболее частой причиной развития вторичного

³⁷ Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 1. P. 153–161.

³⁸ Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 1. P. 72–81.

³⁹ Morizio P., Burkhart J.I., Ozawa S. Denosumab: a unique perspective on adherence and cost-effectiveness compared with oral bisphosphonates in osteoporosis patients // Ann. Pharmacother. 2018. Vol. 52. № 10. P. 1031–1041.

Эндокринология



остеопороза, многие пациенты из группы риска не получают лечения. Установлено, что только три из десяти женщин в постменопаузе и один из десяти мужчин старше 50 лет получали лечение по поводу ГКС-остеопороза⁴⁰.

В прямом сравнительном исследовании продолжительностью 24 месяца был оценен прирост МПК на фоне применения препарата Пролиа или ризедроната в двух группах пациентов: продолжавших длительную (три месяца и более) терапию ГКС или только начавших ее в связи с различными заболеваниями. Уже через шесть месяцев в обеих группах препарат Пролиа обеспечивал статистически значимо больший прирост МПК в поясничном отделе позвоночника, чем ризедронат. Через 24 месяца лечения деносумабом отмечалась более выраженная положительная динамика в отношении МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра по сравнению с терапией ризедронатом⁴¹. Препарат Пролиа сохраняет благоприятный профиль соотношения пользы и риска у пациентов с риском потери костной массы, обусловленной применением глюкокортикостероидов. Частота нежелательных явлений, тяжелых побочных эффектов (включая инфекции) не различалась при лечении деносумабом и ризедронатом. Частота серьезных инфекций у больных высокого риска (одновременно с ГКС применявших биологические/небиологические иммунодепрессанты) была сопоставимой. Согласно современным клиническим рекомендациям, женщинам в постменопаузе и мужчинам 50 лет и старше, которым прово-

дится или планируется длительная (более трех месяцев) терапия ГКС, лечение остеопороза назначается при наличии хотя бы одного из следующих критериев:

- ✓ возраст 70 лет и старше;
- ✓ низкоэнергетические переломы в анамнезе на фоне приема ГКС;
- ✓ суточная доза ГКС $\geq 7,5$ мг в эквиваленте к преднизолону;
- ✓ при измерении МПК Т-критерий $\leq -1,5$ SD;
- ✓ десятилетний риск основных остеопоротических переломов по FRAX с поправкой на суточную дозу ГКС превышает порог вмешательства.

У женщин детородного возраста и мужчин моложе 50 лет следует оценить суточную дозу ГКС и клинические факторы риска. Нужно обязательно назначить лечение при наличии низкоэнергетических переломов. При их отсутствии в анамнезе решение о начале терапии принимается индивидуально

на основании показателей МПК и с учетом факторов риска.

После прекращения ГКС-терапии МПК может увеличиться, риск переломов несколько снижается, но остается выше, чем в популяции. При обсуждении стратегии ведения пациентов после отмены глюкокортикостероидов следует оценивать риск переломов и/или определять МПК. При высоком риске переломов рекомендуется продолжать лечение остеопороза после прекращения приема ГКС. Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества кальцифицированной ткани, пациенты с высоким риском переломов должны продолжать терапию препаратом Пролиа до десяти лет. В отношении пациентов, прекративших лечение, следует рассмотреть возможность назначения альтернативных антирезорбтивных препаратов для сохранения достигнутых показателей МПК.

Заключение

Препарат Пролиа (компания «Амджен») содержит деносумаб – моноклональное IgG2-антитело к RANKL. Его действие основано на регулировании системы костного ремоделирования. Пролиа – эффективный ингибитор костной резорбции. По данным многочисленных исследований, терапия деносумабом (Пролией) существенно снижает риск переломов, способствует прибавке МПК у женщин в постменопаузе, у мужчин с остеопорозом, а также у пациентов, получающих андроген- и эстрогендепривационную терапию по поводу онкологических забо-

леваний. Имеющиеся к настоящему времени данные подтверждают эффективность деносумаба в лечении остеопороза и профилактике переломов у пациентов, получавших ГКС.

Особенности механизма действия деносумаба обуславливают большее увеличение МПК во всех основных отделах скелета, чем на фоне бисфосфонатов. Лечение препаратом Пролиа в течение десяти лет ассоциировано с благоприятным профилем соотношения пользы и риска, устойчивым снижением частоты переломов, постоянным увеличением МПК и хорошей переносимостью^{3, 33, 38, 42, 43}.

⁴⁰ Overman R.A., Toliver J.C., Yeh J.Y. et al. United States adults meeting 2010 American College of Rheumatology criteria for treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2014. Vol. 66. № 11. P. 1644–1652.

⁴¹ Saag K.G., Wagman R.B., Geusens P. et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6. № 6. P. 445–454.

⁴² Recknor C., Czerwinski E., Bone H.G. et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. № 6. P. 1291–1299.

⁴³ Roux C., Hofbauer L.C., Ho P.R. et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study // *Bone.* 2014. Vol. 58. P. 48–54.

Эндокринология

Помоги ей двигаться вперед под надежной защитой Пролиа®



Начни с Пролии для долгосрочной защиты от переломов и непрерывного роста МПК в течение до 10 лет

Краткая информация о препарате ПРОЛИА® (деносуаб) раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850 от 29 мая 2019. **Фармакологические свойства.** Деносуаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). В результате деносуаб уменьшает костную резорбцию в кортикальном и губчатом слое кости. **Показания к применению.** Лечение постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов. У женщин в постменопаузе Пролиа® значительно снижает риск вертебральных, невертебральных переломов и переломов бедра. Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, при повышенном риске переломов. У мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, Пролиа® значительно снижает риск вертебральных переломов. Лечение потери костной массы, связанной с длительной терапией системными глюкокортикоидами, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Гипокальциемия. Беременности период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** Пролиа® не следует применять у беременных женщин. Поскольку известно, что потенциально деносуаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат. **Способ применения и дозы.** Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендацию по введению препарата, приведенные в одобренной инструкции по применению препарата. **Побочное действие.** *Очень часто* ($\geq 1/10$): боль в конечностях, скелетно-мышечная боль; *Часто* ($\geq 1/100$, $< 1/10$): инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, ишиас, запор, дискомфорт в животе, сыпь, экзема; *нечасто* (≥ 1 из 1000 и < 1 из 100): дивертикулит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции уха, множественные переломы позвоночника вследствие отмены лечения препаратом Пролиа; редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$): реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, гипокальциемия (при применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролиа®), остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости; *неизвестно: остеонекроз наружного слухового прохода.* **Особые указания.** Всем пациентам Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролиа®. Гипокальциемия должна быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносуабом. Рекомендуется мониторинг концентрации кальция во время терапии у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии, особенно в первые недели после начала терапии. У пациентов, получающих препарат Пролиа®, возможно развитие кожных инфекций (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), требующих госпитализации. Пациентов следует инструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки. Необходимо отложить начало терапии/проведение нового курса терапии у пациентов с незажившими открытыми повреждениями мягких тканей полости рта. Перед началом терапии деносуабом у пациентов с наличием сопутствующих факторов риска необходимо проведение стоматологического обследования и превентивных стоматологических мероприятий, а также индивидуальная оценка соотношения пользы и рисков терапии деносуабом. При оценке индивидуального риска развития ОНЧ у пациента необходимо учитывать следующие факторы риска: активность лекарственного препарата, ингибирующего резорбцию костной ткани, способ введения (увеличение риска при парентеральном введении), суммарная доза антирезорбтивных препаратов. Злокачественные опухоли, сопутствующая патология, курение. Сопутствующая терапия. Недостаточная гигиена полости рта, болезни пародонта, инвазивные стоматологические процедуры. Во время лечения препаратом Пролиа® следует поддерживать адекватную гигиену полости рта, проходить регулярные стоматологические осмотры, немедленно сообщать о подвижности зубов, боли, отеках, незаживающих поражениях слизистой. В процессе терапии инвазивные стоматологические процедуры следует проводить только после тщательной оценки; необходимо избегать выполнения данных процедур непосредственно перед введением и/или сразу после введения препарата Пролиа®. План лечения пациентов с ОНЧ должен быть разработан совместно с лечащим врачом и стоматологом или челюстно-лицевым хирургом с опытом лечения ОНЧ. Следует рассмотреть вопрос о временном прекращении лечения до разрешения данного состояния и устранения факторов риска во всех случаях, когда это возможно. Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациенток в группе препарата Пролиа®. Атипичные переломы бедренной кости – подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости – могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. Следует инструктировать пациентов, получающих препарат Пролиа®, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие неполных переломов бедренной кости и также должно быть исследовано контралатеральное бедро. Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (Производное латекса). Пролиа® содержит такое же активное вещество (деносуаб), как и Эксджива™. Пациенты, получающие Пролиа®, не должны принимать препарат Эксджива™. **За дополнительной информацией по препарату Пролиа® обращайтесь:** 000 «Амджен»: 123112, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж. Тел: +7 (495)745 04 78. Факс: +7 (499) 995 19 65

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

AMGEN® 000 «Амджен», 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 8, строение 1, 7 этаж
Тел: +7 (495) 745 04 78; Факс: +7 (499) 995 19 65

RU-P-162-0719-076668

пролиа
деносуаб