

Моноклональное антитело к RANKL деносумаб в лечении остеопороза

О. М. Лесняк

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, Клиническая ревматологическая больница № 25 имени В. А. Насоновой, Санкт-Петербург, Россия, olga.m.lesnyak@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>, SPIN: 6432-4188

Резюме

Введение. Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характерное для пациентов пожилого и старческого возраста, ассоциированное с повышенным риском переломов. В России остеопорозом страдают не менее 16 млн человек, к 2050 г. ежегодное количество случаев переломов проксимального отдела бедренной кости из-за остеопороза составит более 200 тыс. Медикаментозное лечение остеопороза направлено на увеличение прочности костей и снижение риска переломов.

Результаты. Обзор посвящен возможностям применения деносумаба — моноклонального антитела к RANKL — в лечении остеопороза. Эффективность деносумаба в лечении остеопороза была доказана в целом ряде исследований II и III фазы. Прием препарата сопровождался ранним, существенным и продолжительным нарастанием минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета. Деносумаб относится к антирезорбтивным препаратам: он связывается с белком RANKL, подавляя активность остеокластов и снижая резорбцию кости, что приводит к увеличению костной массы и прочности как кортикальной, так и трабекулярной кости. Исследования показали, что, в отличие от бисфосфонатов, при длительном применении которых через 4–5 лет минеральная плотность костной ткани выходит на плато, несмотря на сохраняющуюся эффективность в отношении предотвращения переломов, применение деносумаба сопровождалось постоянным приростом в течение 10-летнего периода лечения. Помимо постменопаузального остеопороза была доказана эффективность деносумаба при лечении остеопороза у мужчин. Деносумаб также эффективен при остеопорозе, индуцированном ингибиторами ароматазы, и при остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикоидов. Отмечено, что длительная терапия остеопороза деносумабом сопровождается снижением риска развития сахарного диабета. Эффект деносумаба на костную ткань и костный обмен полностью обратим. Поскольку препарат не реагирует непосредственно с костной тканью и в отличие от бисфосфонатов не накапливается в ней, его эффект сохраняется ровно столько, сколько он находится в циркуляции. Длительное лечение деносумабом может сопровождаться такими побочными эффектами, как медикаментозный остеонекроз челюсти и атипичный перелом бедра. При длительной (10 лет) терапии деносумабом остеопороза сохраняется благоприятное соотношение риска и пользы: один атипичный перелом бедра может развиться на 281 предупрежденный остеопорозный перелом, и один случай медикаментозного остеонекроза челюсти — на 40 предупрежденных остеопорозных переломов. Таким образом, деносумаб — эффективный и относительно безопасный препарат для длительного лечения различных форм остеопороза, требующий строгого соблюдения режима введения и продуманной стратегии завершения терапии. В апреле 2025 г. на рынок Российской Федерации вышел первый биоаналог деносумаба. Данный препарат прошел все этапы исследования, включая этап *in vitro* по изучению физико-химических и биологических свойств, доклиническую фазу по изучению биосопоставимости и безопасности биоаналога и оригинального препарата, а также клинические исследования.

Ключевые слова: деносумаб, постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, антирезорбтивная терапия, эффективность, безопасность, длительность терапии

Для цитирования: Лесняк О. М. Моноклональное антитело к RANKL деносумаб в лечении остеопороза. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 86–92. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.012>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Denosumab, a RANKL monoclonal antibody, in the treatment of osteoporosis

Olga M. Lesnyak

I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia, V. A. Nasonova Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg, Russia, olga.m.lesnyak@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>, SPIN: 6432-4188

Abstract

Background. Osteoporosis is a systemic metabolic skeletal disorder, most common in older and geriatric patients, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk. In Russia osteoporosis is estimated to affect at least 16 million people, and, by 2050, the annual incidence of osteoporotic proximal femur fractures is projected to exceed 200,000 cases. Pharmacological treatment of osteoporosis aims to enhance bone strength and reduce fracture risk.

Results. This review highlights denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, as a promising therapeutic option for osteoporosis. The efficacy of denosumab in the treatment of osteoporosis has been demonstrated in several Phase II and III clinical trials. The administration of the drug was associated with an early, significant, and sustained increase in bone mineral density across all skeletal sites. Denosumab is an antiresorptive agent; by binding to RANKL, thereby it inhibits osteoclast activation and subsequent bone resorption, resulting in an increase in bone mass and strength in both cortical and trabecular bone. In contrast to bisphosphonates, where bone mineral density reaches a plateau after 4-5 years despite sustained anti-fracture efficacy, denosumab therapy demonstrated a progressive and sustained increase in bone mineral density over 10 years of continuous use. In addition to postmenopausal osteoporosis, the efficacy of denosumab has been demonstrated in the treatment of male osteoporosis. Denosumab also demonstrated efficacy in both aromatase inhibitor-induced and glucocorticoid-induced osteoporosis. Long-term denosumab therapy is associated with a reduced incidence of diabetes mellitus. The effects of denosumab on bone tissue and bone turnover are fully reversible. Since denosumab does not interact directly with bone tissue and, in contrast to bisphosphonates, is not incorporated into the bone matrix, its therapeutic effect is maintained only during its presence in the systemic circulation. Long-term denosumab treatment may be associated with a range of adverse effects, such as drug-induced osteonecrosis of the jaw and atypical femoral fracture. With 10 years of denosumab therapy, a favorable skeletal benefit-risk profile was maintained, with one atypical femoral fracture and one case of drug-induced osteonecrosis of the jaw occurring per 281 and 40 prevented osteoporotic fractures, respectively. Denosumab is an effective and relatively safe medication for the long-term treatment of various forms of osteoporosis, requiring strict adherence to the dosing schedule and a well-defined treatment cessation strategy. The first denosumab biosimilar was launched on the Russian market in April 2025. This product has completed all stages of evaluation, including *in vitro* physicochemical and biological characterization, preclinical studies of biosimilarity and safety compared to the reference product, and clinical trials.

Keywords: denosumab, postmenopausal osteoporosis, osteoporosis in men, antiresorptive therapy, efficacy, safety, duration of therapy

For citation: Lesnyak O. M. Denosumab, a RANKL monoclonal antibody, in the treatment of osteoporosis. *Lechaschi Vrach.* 2026; 4 (29): 86-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.012>

Conflict of interests. Not declared.

Одним из факторов, сопровождающих увеличение продолжительности жизни населения, является рост в популяции числа пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, характерными для пожилого и старческого возраста, к которым относятся и остеопороз — метаболическое заболевание скелета, при котором увеличивается риск переломов за счет снижения костной массы и нарушения качества костной ткани. Согласно оценочным данным, в России общее число пациентов с остеопорозом составляет не менее 16 млн, при этом с 2015 до 2050 года ежегодное количество случаев переломов проксимального отдела бедренной кости, вызванных остеопорозом, увеличится на 70% и составит более 200 тыс. [1]. Подавляющее большинство случаев данной патологии относится к постменопаузальному остеопорозу, что связано с влиянием женских половых гормонов на костную ткань [2], однако заболевание может развиваться и у мужчин, а также при воздействии различных медикаментов, под влиянием других болезней (вторичный остеопороз) и значительно реже — у детей и женщин репродуктивного возраста [3].

Медикаментозное лечение остеопороза направлено на увеличение прочности костей и снижение риска переломов, что достигается путем предотвращения дальнейшей потери костной ткани и улучшения ее микроархитектоники. Поскольку в основе остеопороза лежит избыточная активность остеокластов и/или сниженная функция остеобластов, принято делить лекарственные препараты на антирезорбтивные (подавляют остеокласты) и костно-анаболические (стимулируют остеобласты) [4].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДЕНОСУМАБА

Деносумаб относится к антирезорбтивной терапии и представляет собой полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к сигнальному белку костного метаболизма RANKL. RANKL — это лиганд рецептора RANK, цитокин, основной белок костной резорбции, который продуцируется остеобластами и относится к семейству фактора

некроза опухоли (ФНО). Лиганд связывается с RANK на пре-остеокластах и остеокластах и этим индуцирует процесс их дифференцировки и активации, продлевает срок жизни остеокластов. Эстрогены косвенно ингибируют экспрессию RANKL, что поддерживает ремоделирование костной ткани у молодых женщин на нормальном уровне и защищает кость. В период постменопаузы уровень эстрогенов снижается, и это приводит к увеличению экспрессии RANKL, что способствует усилению костной резорбции и запускает механизм потери костной ткани в постменопаузе с последующим развитием хрупкости костей.

Деносумаб с очень высокой специфичностью и аффинностью связывается с RANKL, благодаря чему и снижается интенсивность резорбции кости. Это приводит к увеличению костной массы и прочности как кортикальной, так и трабекулярной кости.

После подкожного введения деносумаба очень быстро проникает в сыворотку крови, достигая максимальной концентрации в течение 10 дней, после чего она постепенно снижается на протяжении полугода, что и определяет режим введения препарата один раз в 6 мес. Метаболизм и элиминация деносумаба аналогичны этим процессам при введении других иммуноглобулинов: происходит деградация до небольших пептидных цепей и отдельных аминокислот. У 53% пациентов деносумаб не обнаруживают в сыворотке крови через 6 мес после последнего введения. Уровень маркера костной резорбции СТХ в сыворотке крови снижается на 85% в течение трех дней после введения препарата с последующим медленным ослаблением эффекта к 6-му месяцу. Такая динамика отражает обратимость эффекта деносумаба после того, как его концентрация в сыворотке крови снижается [5].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕНОСУМАБА

Эффективность деносумаба в лечении остеопороза была доказана в целом ряде исследований II и III фазы. Прием препарата сопровождался ранним, существенным и продолжительным нарастанием минеральной плотности костной ткани (МПК) во всех отделах скелета, что уже в первые

12 мес приводило к повышению МПК позвоночника на 3–6,7% (по сравнению с увеличением на 4,6% при лечении алендроновой кислотой и снижением на 0,8% на плацебо), МПК общего показателя бедренной кости — на 1,9–3,6% (по сравнению с увеличением на 2,1% при лечении алендроновой кислотой и снижением на 0,6% на плацебо) и МПК дистальной части предплечья — на 0,4–1,3% (по сравнению со снижением на 0,5% при лечении алендроновой кислотой и снижением на 2,0% на плацебо). В целом к концу 36 мес лечения увеличение МПК в области позвоночника отмечено у 90% больных, в общем показателе бедренной кости — у 92%, в шейке бедренной кости — у 85% [6]. Моделирование с помощью метода конечных элементов продемонстрировало увеличение прочности кости в позвоночнике на 30%, в бедренной кости — на 9%. Прочность позвонков и бедренной кости прогрессивно нарастала в течение всех трех лет применения деносуема [7].

В трехлетнем исследовании FREEDOM было доказано снижение относительного риска развития новых переломов позвонков на 68%, переломов проксимального отдела бедренной кости — на 40% и невертебральных переломов — на 20% [8]. Продолжение этого исследования до 10 лет продемонстрировало дальнейший рост МПК во всех отделах скелета (прирост составил 21,7% в позвоночнике и 9,2% в бедре) и низкую ежегодную частоту переломов позвонков и невертебральных переломов в течение всего периода лечения [9]. Частота переломов за 10 лет лечения деносумабом оказалась существенно ниже, чем прогнозируемая 10-летняя вероятность переломов по FRAX на момент начала лечения.

В отличие от бисфосфонатов, при длительном применении которых через 4–5 лет МПК выходит на плато, несмотря на сохраняющуюся эффективность в отношении предотвращения переломов, лечение деносумабом сопровождалось постоянным приростом МПК в течение всех 10 лет лечения [10].

Считается, что целью лечения деносумабом является достижение МПК в общем показателе бедра по Т-критерию между 1,5 и -2,0 стандартных отклонений, поскольку именно эти цифры ассоциируются со снижением риска невертебральных переломов [11]. При этом эффективность деносумаба не зависела от расы и возраста пациенток, индекса массы тела, клиренса креатинина, предшествовавшего лечения остеопороза. Вместе с тем наибольший эффект отмечен у женщин, у которых была выше 10-летняя вероятность основных остеопорозных переломов по FRAX. Например, при вероятности 30% риск переломов при лечении деносумабом снижался на 50%, а при показателе 10% — только на 11% [12]. Хотя контролируемые исследования деносумаба продолжительностью более 10 лет не проводились, математическое моделирование с помощью модели логистического роста спрогнозировало сохранение эффекта препарата в течение 20 лет лечения с некоторым замедлением темпов прироста МПК [13].

Помимо постменопаузального остеопороза была доказана эффективность деносумаба при лечении остеопороза у мужчин (исследование III фазы ADAMO). Так, прием деносумаба в течение 12 мес в стандартной дозе 60 мг подкожно 1 раз в 6 мес привел к приросту МПК в позвоночнике на 5,7% по сравнению с 0,9% в группе плацебо. Повышение МПК не зависело от уровня тестостерона, от величины Т-критерия или 10-летнего абсолютного риска перелома, возраста и факта перенесенного ранее перелома [14]. Лечение остеопороза у мужчин с высоким риском переломов — одно из показаний к назначению деносумаба.

Еще одно показание — это остеопороз, индуцированный глюкокортикоидами (ГКС). Метаанализ семи исследований показал увеличение МПК в позвоночнике и бедре уже через 6 мес лечения деносумабом, а к 12 мес прирост составил 4,59% в позвоночнике и 2,16% в общем показателе бедра. Эффект от лечения превышал таковой у бисфосфонатов [15].

Деносумаб также эффективен при остеопорозе, индуцированном ингибиторами ароматазы, которые используются при лечении гормонозависимого рака молочной железы для овариальной супрессии. Так, сравнительный ретроспективный анализ инъекций деносумаба (60 мг каждые 6 месяцев) и перорального алендроната (70 мг раз в неделю) продемонстрировал значительные преимущества деносумаба. В частности, были показаны более значительное повышение МПК во всех измеренных областях скелета и значительно более низкая частота возникновения переломов позвонков у женщин в постменопаузе с остеопорозом, ассоциированным с приемом ингибиторов ароматазы [16]. Похожий эффект описан у деносумаба в отношении остеопороза, развивающегося на фоне андроген-депривационной терапии у мужчин с раком предстательной железы [17].

Интересно, что длительная терапия остеопороза деносумабом сопровождается снижением риска развития сахарного диабета (СД). В когортном исследовании у пациентов, получавших деносумаб в среднем в течение двух лет, на 16% был ниже риск развития СД по сравнению с группой получивших только однократную инъекцию препарата. Примерное число пациентов, которых необходимо пролечить деносумабом для предотвращения одного дополнительного случая СД, составило около 130 на один год [18].

В вопросе об отсутствии влияния любой антирезорбтивной терапии остеопороза на консолидацию перелома точка была поставлена еще 10 лет назад группой экспертов Международного фонда остеопороза [19]. Недавнее сравнительное исследование подтвердило это. Деносумаб в дозе 60 мг вводился однократно в течение первой недели после операции по поводу чрезвертельного перелома бедренной кости у пациентов старше 65 лет. Группу сравнения составили такие же пациенты, которым в эти же сроки назначили пероральный прием ибандроновой кислоты (100 мг) раз в месяц. Частота заращения перелома через 3 мес после операции по данным рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) в обеих группах не различалась [20].

ОТМЕНА ДЕНОСУМАБА И РЕБАУНД-ЭФФЕКТ

Эффект деносумаба на костную ткань и костный обмен полностью обратим. Поскольку препарат не реагирует непосредственно с костной тканью и в отличие от бисфосфонатов не накапливается в ней, его эффект сохраняется ровно столько, сколько он находится в циркуляции, — 6 мес. У пациентов, прекративших введение деносумаба, концентрация маркера костной резорбции СТХ в сыворотке крови быстро увеличивалась до уровней, превышавших значения, зарегистрированные до начала лечения (так называемый ребаунд-эффект), но через 12 мес она возвращалась к исходному уровню [21, 22]. Это сопровождалось снижением МПК (за 12 мес — на 6,6% в позвоночнике и на 5,3% в бедренной кости), причем темпы потери более выражены у тех, кто получал более длительное лечение. Так, у пациентов, получавших деносумаб в течение 10 лет, через год после его отмены МПК в позвоночнике снижается на 9,1%, в общем показателе бедренной кости — на 12,7%, в шейке бедренной кости — на 11,0% [23]. У части пациентов при этом могут развиваться переломы позвонков,

в том числе множественные [22, 24, 25]. Наблюдение за 1500 пациентами, получавшими деносумаб, зарегистрировало новые множественные переломы позвонков у 12 (0,8%) человек, прекративших прием деносумаба, и только у двух (0,1%) из числа продолжавших лечение ($p = 0,006$). Риск любых переломов при отмене деносумаба был выше в 3,2 раза риска у пациентов, продолжавших его прием (относительный риск 3,2; 95% ДИ 2,2–4,8) [26].

Предполагается, что в основе ребаунд-эффекта лежит сверхэкспрессия системы RANKL/RANK, мишенью которой служит растущий пул предшественников остеокластов или неактивных остеокластов, которые после отмены деносумаба быстро превращаются в активные остеокласты. Важными факторами риска множественных переломов позвонков после отмены деносумаба являются перенесенные ранее переломы позвонков и длительность периода приема препарата, особенно более 5 лет. Также более выраженная потеря МПК наблюдается у тех, у кого был лучший прирост на фоне лечения [27].

Прием бисфосфонатов смягчает выраженность этого ребаунд-эффекта деносумаба [28]. С целью удержания эффекта, достигнутого при лечении деносумабом, после его отмены предлагается стратегия перехода на бисфосфонаты. Совет экспертов Российской ассоциации по остеопорозу [29] рекомендует следующее.

1. У лиц с высоким риском переломов (при наличии в анамнезе низкоэнергетических переломов тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости и/или множественных переломов периферических костей либо при появлении переломов на фоне лечения деносумабом) оптимально продолжать лечение деносумабом до 10 лет, так как в течение этого времени его применение эффективно и безопасно.

2. У лиц с умеренным риском переломов (низкая МПК или высокий показатель по FRAX без предшествующих переломов) лечение деносумабом следует проводить в течение не менее трех лет (при невозможности контролировать МПК) или до достижения цели — увеличения МПК по Т-критерию до $-2,0$ стандартных отклонений и выше при отсутствии низкотравматичных переломов во время лечения деносумабом.

3. Через 6 мес после прекращения лечения деносумабом (6 мес от последней инъекции) всем пациентам рекомендовано назначение пероральных бисфосфонатов или золедроновой кислоты.

Позже Европейское общество кальцифицированных тканей предложило свою схему по завершению лечения деносумабом [30]. Согласно ей, продолжительность терапии бисфосфонатами и частота введения золедроновой кислоты должны определяться уровнем маркеров костного обмена и МПК.

Ряд исследований продемонстрировал, что стратегия назначения бисфосфонатов после окончания лечения деносумабом действительно может предупредить переломы, однако проблема ребаунд-эффекта сохраняет свою актуальность. Некоторыми экспертами для ее решения предлагаются варианты раннего подключения бисфосфонатов (раньше, чем через 6 мес. после последней инъекции деносумаба), постепенное снижение дозы деносумаба или подключение к деносумабу на этапе его завершения терипаратида [31], однако все эти варианты еще не были достаточно хорошо исследованы.

БЕЗОПАСНОСТЬ ДЕНОСУМАБА

Хроническая болезнь почек

Исследование однократного приема деносумаба в дозе 60 мг пациентами с различной степенью нарушения функции почек (стадии 1–5) показало, что функция почек не оказывала

существенного влияния на фармакокинетику или фармакодинамику деносумаба. Это позволяет предположить, что в изменении дозы деносумаба у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) нет необходимости. Также было показано, что деносумаб не метаболизируется и не выводится почками и не поддается диализу. Нежелательные явления или серьезные инфекции наблюдались с одинаковой частотой на всех стадиях ХБП, что подтверждает концепцию безопасности. С другой стороны, функция почек оставалась стабильной в течение всего периода лечения, и никаких клинически значимых изменений не наблюдалось. Терапия деносумабом повышает МПК у пациентов с ХБП 2–5 стадии, в том числе находящихся на диализе или после трансплантации почки. Исследование, проведенное у пациентов с ХБП 1–4 стадии, показало также снижение риска переломов позвонков и невертебральных переломов после 36 мес приема препарата [32]. Эти факты свидетельствуют о том, что с учетом противопоказаний к назначению бисфосфонатов и терипаратида деносумаб в настоящее время является единственной опцией у пациентов с ХБП.

В одном исследовании было показано, что у женщин в возрасте 65 лет и старше, находящихся на диализе, терапия деносумабом ассоциировалась с высокой частотой развития тяжелой (ниже 1,88 ммоль/л) и очень тяжелой (ниже 1,63 ммоль/л) гипокальциемии [33]. На основе этого и ряда других исследований Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендует проводить лечение деносумабом пациентов с ХБП с осторожностью, с привлечением медицинского работника, имеющего опыт в диагностике и лечении костных и минеральных нарушений при ХБП. Важны также коррекция гипокальциемии и прием добавок кальция и активного витамина D до начала лечения. Уровень кальция необходимо мониторировать на протяжении всего лечения [34].

Между тем у пациентов с нормальной функцией почек частота гипокальциемии не превышает таковую в группе плацебо [35]. Тем не менее требуется контроль уровня кальция перед каждым введением деносумаба. Также необходимо обеспечить достаточное поступление кальция и витамина D на протяжении всего лечения этим препаратом.

ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ

Длительное лечение деносумабом может сопровождаться такими побочными эффектами, как медикаментозный остеонекроз челюсти (МОНЧ) и атипичный перелом бедра. МОНЧ — это редкое, но серьезное заболевание, развивающееся у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию или ингибиторы ангиогенеза (применяются в онкологии). МОНЧ проявляется в виде одного или нескольких некротических поражений кости, видимых или определяемых при зондировании через внутри- или внеротовую фистулу в челюстно-лицевой области и сохраняющихся в течение по меньшей мере 8 недель без ответа на соответствующую терапию [36]. Первое описание МОНЧ у пациентки, получавшей 120 мг деносумаба раз в месяц по поводу гигантоклеточной опухоли крестца, было опубликовано в 2010 г. [37]. И действительно, большинство случаев МОНЧ, вызванных деносумабом, связаны с применением его высоких доз для лечения костных метастазов или злокачественных новообразований в костях (120 мг каждые 4 недели; частота от 1% до 15%). В то же время при отсутствии таких факторов риска,

как экстракция зубов, плохая гигиена полости рта, курение, использование плохо подогнанных съемных зубных протезов, а также при применении доз, используемых при рутинном лечении остеопороза (60 мг каждые 6 месяцев), частота развития МОНЧ остается низкой [38].

Что касается имплантации зубов, консенсус по антирезорбтивной терапии остеопороза и зубным имплантатам, опубликованный в 2025 г., сделал выводы, что нет доказательств увеличения риска неприживания имплантата на фоне антирезорбтивной терапии, включая деносумаб. Также нет доказательств того, что прекращение терапии бисфосфонатами или деносумабом улучшает приживаемость имплантата или уменьшает риск развития МОНЧ. Из-за ребаунд-эффекта деносумаба не рекомендуется прекращать его прием в связи с имплантацией зубов. В целом подчеркивается важность регулярного комплексного осмотра полости рта и надлежащей гигиены полости рта у пациентов на антирезорбтивной терапии остеопороза. Рекомендуется индивидуальный подход, обеспечивающее баланс рисков и преимуществ продолжения фармакотерапии у пациентов с остеопорозом, которым устанавливают зубные имплантаты [39].

Следует подчеркнуть, что в ходе исследования FREEDOM (деносумаб при постменопаузальном остеопорозе) не было зарегистрировано ни одного случая МОНЧ, а при его продлении до 10 лет (FREEDOM extension) было зафиксировано 13 случаев МОНЧ, что составило 5,2 случая на 10 000 человеко-лет медикаментозного воздействия. Примечательно, что в девяти из 13 случаев МОНЧ сообщалось об инвазивных процедурах в полости рта [8]. Хотя в этом исследовании, несмотря на очень низкий риск МОНЧ в целом, было показано, что его риск повышался параллельно продолжительности лечения: 0,04% после трех лет, 0,06% после пяти лет и 0,44% после десяти лет лечения [8].

Таким образом, пациенты, получающие лечение деносумабом более десяти лет, требуют особого внимания к здоровью полости рта. Стоматолог, занимающийся лечением таких больных, должен быть информирован о принимаемых ими препаратах. С целью снижения риска МОНЧ при лечении деносумабом следует придерживаться следующих правил [41]. Перед началом антирезорбтивной терапии необходимо провести санацию полости рта. В течение всего времени лечения пациент должен обращать внимание на гигиену полости рта и регулярно посещать стоматолога. Также важен отказ от курения. При необходимости стоматологические процедуры рекомендуется проводить через 4–5 месяцев после последней инъекции деносумаба и не совмещать по времени антирезорбент и инвазивное стоматологическое вмешательство.

АТИПИЧНЫЙ ПЕРЕЛОМ БЕДРА

В отличие от типичных остеопорозных переломов — переломов проксимального отдела бедренной кости к атипичным переломам бедренной кости (АПБ) относят переломы, возникающие дистальнее края малого вертела и проксимальнее надмышечкового выступа (подвертельные и диафизарные). АПБ хорошо описан при лечении бисфосфонатами как результат избыточного подавления костного ремоделирования антирезорбтивными препаратами. Считается, что подавление резорбции костной ткани у лиц, принимающих бисфосфонаты, приводит к нарушению ее регенерации с накоплением микроповреждений и aberrантной минерализации кости, изменением структуры коллагена, что делает кость более хрупкой и приводит к развитию спонтанного перелома бедренной кости [42].

В отличие от бисфосфонатов вопрос об ассоциации развития АПБ с лечением остеопороза деносумабом остается открытым. В ходе исследования FREEDOM не было зарегистрировано ни одного случая АПБ, в то время как в его продолжении (FREEDOM extension) было зарегистрировано два случая; в результате показатель заболеваемости составил 0,8 на 10 000 человеко-лет [40]. Метаанализ, включавший все публикации по АПБ к моменту его подготовки, показал, что в общей сложности АПБ после применения деносумаба был зарегистрирован всего у 22 пациентов (14 описаний клинических случаев и 2 клинических испытания), в том числе у 11 пациентов, получавших лечение по поводу метастазов в кости дозой 120 мг деносумаба раз в месяц. Только 8 пациентов не получали ранее бисфосфонаты, из них 4 человека лечились деносумабом по поводу онкологического заболевания. Таким образом, после применения деносумаба для лечения остеопороза было зарегистрировано только 4 случая развития АПБ. Для сравнения: у пациентов, принимающих бисфосфонаты, показатель заболеваемости АПБ составляет 1,8 на 100 000 человеко-лет при продолжительности лечения до двух лет и увеличивается до 113 на 100 000 человеко-лет при лечении более 8 лет [43].

В целом при длительной (10 лет) терапии остеопороза деносумабом сохраняется благоприятное соотношение риска и пользы: один АПБ может развиваться на 281 предупрежденный остеопорозный перелом, и один случай МОНЧ — на 40 предупрежденных остеопорозных переломов [44].

БИОАНАЛОГ ДЕНОСУМАБА

Оригинальный препарат деносумаб применяется при лечении остеопороза с 2010 г. В апреле 2025 г. на рынок Российской Федерации вышел первый биоаналог деносумаба под названием Форседено. Данный препарат прошел все этапы исследования, включая этап *in vitro* по изучению физико-химических и биологических свойств, доклиническую фазу по изучению биосовместимости и безопасности биоаналога и оригинального препарата, а также клинические исследования. В рандомизированном, двойном слепом исследовании с активным контролем продолжительностью 18 мес было показано, что эффективность биоаналога в отношении прироста МПК, снижения маркеров костного обмена и количества новых переломов позвонков не уступает эффективности оригинального деносумаба при сопоставимом профиле безопасности [45].

Таким образом, деносумаб, представляющий собой моноклональное антитело к RANKL, является мощным антирезорбтивным препаратом, ингибирующее действие которого на костную резорбцию приводит к повышению МПК во всех отделах скелета и снижению риска переломов. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что высокая эффективность деносумаба сохраняется на всем протяжении длительного приема, что сопровождается хорошим профилем безопасности. Обратимые механизмы действия деносумаба обуславливают необходимость тщательного соблюдения режима введения препарата, а завершение лечения должно сопровождаться лабораторным и инструментальным контролем на фоне последовательного назначения бисфосфонатов. Деносумаб применяют при постменопаузном остеопорозе, остеопорозе у мужчин, а также у взрослых пациентов для лечения потери костной массы, связанной с длительной терапией системными глюкокортикоидами, потери костной массы у женщин, получающих терапию по поводу рака молочной железы ингибиторами ароматазы, потери костной массы у мужчин, принимающих гормон-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы. ЛВ

Литература/References

1. Закроева А. Г., Бабалян В. Н., Габдулина Г. Х., Лобанченко О. В., Ершова О. Б., Исаева С. М., Исаева Б. Г., Исмаилов С. И., Аббосхужаева Л. С., Алиханова Н. М., Казак В. И., Цагарели М. З., Романов Г. Н., Руденко Э. В., Руденко Е. В., Лесняк О. М. Состояние проблемы остеопороза в странах Евразийского региона. Остеопороз и остеопатии. 2020; 23 (4): 19-29. <https://doi.org/10.14341/osteol2700>.
2. Liang B., Burley G., Lin S., Shi Y. C. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. *Cell Mol Biol Lett*. 2022; 27 (1): 72. DOI: 10.1186/s11658-022-00371-3.
3. Formosa M. M., Christou M. A., Mäkitie O. Bone fragility and osteoporosis in children and young adults. *J Endocrinol Invest*. 2024; 47 (2): 285-298. DOI: 10.1007/s40618-023-02179-0.
4. Xie W., Alberton P., Barbagallo M., Abreu E., Lin D. Editorial: Advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis: from bench to bedside. *Front Med (Lausanne)*. 2025; 12: 1622559. DOI: 10.3389/fmed.2025.1622559.
5. Lewiecki E. M. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2018; 11 (10): 209-223. DOI: 10.1177/1759720X18805759.
6. McClung M. R., Lewiecki E. M., Cohen S. B., et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N. Engl. J. Med*. 2006; 8 (354): 821-831. DOI: 10.1056/NEJMoa044459.
7. McClung M. R. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017; 1 (3): 8-17. DOI: 10.1016/j.afos.2017.01.002.
8. Bone H. G., Chapurlat R., Brandi M. L., Brown J. P., Czerwinski E., Krieg M. A., Mellström D., Radominski S. C., Reginster J. Y., Resch H., Ivorra J. A., Roux C., Vittinghoff E., Daizadeh N. S., Wang A., Bradley M. N., Franchimont N., Geller M. L., Wagman R. B., Cummings S. R., Papapoulos S. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (11): 4483-4492. DOI: 10.1210/jc.2013-1597.
9. Bone H. G., Wagman R. B., Brand 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; 7 (5): 513-523. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
10. Reid I. R. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11 (7): 418-428. DOI: 10.1038/nrendo.2015.71.
11. Ferrari S., Libanati C., Lin C. J. F., Brown J. P., Cosman F., Czerwinski E., de Gregorio L. H., Malouf-Sierra J., Reginster J. Y., Wang A., Wagman R. B., Lewiecki E. M. Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res*. 2019; 34 (6): 1033-1040. DOI: 10.1002/jbmr.3722.
12. Boonen S., Adachi J. D., Man Z., et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2011; 6 (96): 1727-1736. DOI: 10.1210/jc.2010-2784.
13. Lee J., Lee Y. J., Ha J. Denosumab in Osteoporosis: Predicting Long-Term Efficacy beyond 10 Years. *J Bone Metab*. 2024; 31 (3): 246-249. DOI: 10.11005/jbm.2024.31.3.246.
14. Langdahl B. L., Teglbyrg 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; 4 (100): 1335-1342. DOI: 10.1210/jc.2014-4079.
15. Yamaguchi Y., Morita T., Kumanooh A. The therapeutic efficacy of denosumab for the loss of bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Rheumatol Adv Pract*. 2020; 4 (1): rkaa008. DOI: 10.1093/rap/rkaa008.
16. Zhang Y., Cui W., Hou L. Efficacy of denosumab versus alendronate for aromatase inhibitor-associated osteoporosis in postmenopausal breast cancer patients: a retrospective analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2025; 26 (1): 1040. DOI: 10.1186/s12891-025-09280-w.
17. Piasentier A., Birtolo M. F., Turci B., Vena W., Fanti A., Morengi E., Gentile L. M., Balzarini L., Bossi A. C., Berruti A., Lughezzani G., Franzese C., De Vincenzo F., Scorsetti M., Zucali P. A., Lania A. G., Mazziotti G. Effectiveness of Bisphosphonates and Denosumab on Risk of Vertebral Fractures in Prostate Cancer Patients Under Androgen Deprivation Therapies: A Real-World Prospective Study. *Endocr Pract*. 2025 : S1530-891X (25)01226-1. DOI: 10.1016/j.eprac.2025.09.201.
18. Huang H. K., Chuang A. T., Liao T. C., Shao S. C., Liu P. P., Tu Y. K., Lai E. C. Denosumab and the Risk of Diabetes in Patients Treated for Osteoporosis. *JAMA Netw Open*. 2024; 7 (2): e2354734. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.54734.
19. Silverman S. L., Kupperman E. S., Bukata S. V.; Members of IOF Fracture Working Group. Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group. *Osteoporos Int*. 2016; 27 (7): 2197-2206. DOI: 10.1007/s00198-016-3513-y.
20. Hino M., Tanaka M., Kamoi F., Joko I., Kasuga K., Tsukahara Y., Takahashi J., Uchiyama S. Does early administration of denosumab delay bone healing after intertrochanteric femoral fractures? *J Orthop Sci*. 2025; 30 (1): 136-141. DOI: 10.1016/j.jos.2024.03.005.
21. Lewiecki E. M. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2018; 11 (10): 209-223. DOI: 10.1177/1759720X18805759.
22. Anastasilakis A. D., Polyzos S. A., Makras P., Aubry-Rozier B., Kaouri S., Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res*. 2017; 32 (6): 1291-1296. DOI: 10.1002/jbmr.3110.
23. Popp A. W., Varathan N., Buffat H., Senn C., Perrelet R., Lippuner K. Bone Mineral Density Changes After 1 Year of Denosumab Discontinuation in Postmenopausal Women with Long-Term Denosumab Treatment for Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2018; 103 (1): 50-54. DOI: 10.1007/s00223-018-0394-4.
24. Sosa-Henriquez M., Torregrosa O., Déniz A., Saavedra P., Ortego N., Turrión A., Pérez Castrillón J. L., Díaz-Curiel M., Gómez-Alonso C., Martínez G., Antonio Blázquez J., Olmos-Martínez J. M., Etxebarria Í., Caeiro J. R., Mora-Peña D. Multiple vertebral fractures after suspension of denosumab. A series of 56 cases. *Int J Clin Pract*. 2021; 75 (10): e14550. DOI: 10.1111/ijcp.14550.
25. Kumar S., Wang M., Kim A. S., Center J. R., McDonald M. M., Girgis C. M. Denosumab discontinuation in the clinic: implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fractures. *J Bone Miner Res*. 2025; 40 (9): 1017-1034. DOI: 10.1093/jbmr/zjaf037.
26. Tripto-Shkolnik L., Fund N., Rouach V., Chodick G., Shalev V., Goldshtein I. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. *Bone*. 2020; 130: 115150. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115150.
27. Jain S. Prevention and Management of Denosumab Discontinuation Rebound Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2024; 53 (4): 559-583. DOI: 10.1016/j.ecl.2024.08.002.
28. Tsoardi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E. F., Guañabens N., Obermayer-Pietsch B., Ralston SH., Eastell R., Zillikens M. C. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017; 105: 11-17. DOI: 10.1016/j.bone.2017.08.003.
29. Белая Ж. Е., Билезикян Ж. П., Ершова О. Б. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований Деносуаба и резолюция Совета Экспертов

- Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). Остеопороз и остеопатии. 2018; 1 (21): 17-22. DOI: 10.14341/osteo9760
- Belaya Zh. E., Bilezikian J. P., Ershova O. B., et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council (RAOP). Osteoporoz i osteopatii. 2018; 1 (21): 17-22. (In Russ.) DOI: 10.14341/osteo9760
30. Tsourdi E., Zillikens M. C., Meier C., Body J. J., Gonzalez Rodriguez E., Anastasilakis A. D., Abrahamsen B., McCloskey E., Hofbauer L. C., Guañabens N., Obermayer-Pietsch B., Ralston S. H., Eastell R., Pepe J., Palermo A., Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. J Clin Endocrinol Metab. 2020; dgaa756. DOI: 10.1210/clinem/dgaa756.
 31. Kumar S., Wang M., Kim A. S., Center J. R., McDonald M. M., Girgis C. M. Denosumab discontinuation in the clinic: implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fractures. J Bone Miner Res. 2025; 40 (9): 1017-1034. DOI: 10.1093/jbmr/zjaf037.
 32. Abdulkaem A. R., Guella A., Hamrouni A. M., Hassanein M. M., Nasr A., Rana O. Denosumab Use in Chronic Kidney Disease Associated Osteoporosis: A Narrative Review. Risk Manag Healthc Policy. 2023; 16: 1809-1813. DOI: 10.2147/RMHP.S426869.
 33. Bird S. T., Smith E. R., Gelperin K., Jung T. H., Thompson A., Kambhampati R., Lyu H., Zhao H., Zhao Y., Zhu Y., Easley O., Niak A., Wernecke M., Chillarige Y., Zemskova M., Kelman J. A., Graham D. J. Severe Hypocalcemia With Denosumab Among Older Female Dialysis-Dependent Patients. JAMA. 2024; 331 (6): 491-499. DOI: 10.1001/jama.2023.28239.
 34. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-severe-hypocalcemia-patients-advanced-chronic-kidney-disease> (дата последнего обращения 12.01.2026).
 35. Cummings S. R., San Martin J., McClung M. R., Siris E. S., Eastell R., Reid I. R., Delmas P., Zoog H. B., Austin M., Wang A., Kutilek S., Adami S., Zanchetta J., Libanati C., Siddhanti S., Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009; 361 (8): 756-65. DOI: 10.1056/NEJMoa0809493.
 36. Khan A. A., Morrison A., Hanley D. A., Felsenberg D., McCauley L. K., O'Ryan F., Reid I. R., Ruggiero S. L., Taguchi A., Tetradis S., Watts N. B., Brandi M. L., Peters E., Guise T., Eastell R., Cheung A. M., Morin S. N., Masri B., Cooper C., Morgan S. L., Obermayer-Pietsch B., Langdahl B. L., Al Dabagh R., Davison K. S., Kendler D. L., Sándor G. K., Josse R. G., Bhandari M., El Rabbany M., Pierroz D. D., Sulimani R., Saunders D. P., Brown J. P., Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015; 30 (1): 3-23. DOI: 10.1002/jbmr.2405.
 37. Aghaloo T. L., Felsenfeld A. L., Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68 (5): 959-63. DOI: 10.1016/j.joms.2009.10.010.
 38. Ha J., Lee Y. J., Kim J., Jeong C., Lim Y., Lee J., Baek K. H; Catholic Medical Center Bone Research Group. Long-Term Efficacy and Safety of Denosumab: Insights beyond 10 Years of Use. Endocrinol Metab (Seoul). 2025; 40 (1): 47-56. DOI: 10.3803/EnM.2024.2125.
 39. Ali D. S., Khan A. A., Morrison A., Tetradis S., Mirza R. D., El Rabbany M., Abrahamsen B., Aghaloo T. L., Al-Alwani H., Al-Dabagh R., Anastasilakis A. D., Bhandari M., Body J. J., Brandi M. L., Brignardello-Petersen R., Brown J. P., Cheung A. M., Compston J., Cooper C., Diez-Perez A., Ferrari S. L., Guyatt G., Hanley D., Harvey N. C., Josse R. G., Kendler D. L., Khan S., Kim S., Langdahl B. L., Magopoulos C., Masri B. K., Morgan S. L., Morin S. N., Napoli N., Obermayer-Pietsch B., Palermo A., Pepe J., Peters E., Pierroz D. D., Rizzoli R., Saunders D. P., Stanford C. M., Sulimani R., Taguchi A., Tanaka S., Watts N. B., Zamudio J., Zillikens M. C., Ruggiero S. L. Antiresorptive Therapy to Reduce Fracture Risk and Effects on Dental Implant Outcomes in Patients With Osteoporosis: A Systematic Review and Osteonecrosis of the Jaw Taskforce Consensus Statement. Endocr Pract. 2025; 31 (5): 686-698. DOI: 10.1016/j.eprac.2025.02.016.
 40. Лесняк О. М. Остеонекроз челюсти на антирезорбтивной терапии остеопороза: профилактика, диагностика, ведение пациента. Остеопороз и остеопатии. 2023; 1 (26): 4-12. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo13135>.
 41. Lesnyak O. M. Osteonecrosis of the jaw on antiresorptive therapy of osteoporosis: prevention, diagnosis, patient management. Osteoporoz i osteopatii. 2023; 1 (26): 4-12. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo13135>.
 42. Pearce O., Edwards T., Al-Hourani K., Kelly M., Riddick A. Evaluation and management of atypical femoral fractures: an update of current knowledge. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2021; 31 (5): 825-840. DOI: 10.1007/s00590-021-02896-3.
 43. Van de Laarschot D. M., McKenna M. J., Abrahamsen B., Langdahl B., Cohen-Solal M., Guañabens N., Eastell R., Ralston S. H., Zillikens M. C. Medical Management of Patients After Atypical Femur Fractures: a Systematic Review and Recommendations From the European Calcified Tissue Society. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105 (5): 1682-99. DOI: 10.1210/clinem/dgz295.
 44. Ferrari S., Lewiecki E. M., Butler P. W., Kendler D. L., Napoli N., Huang S., Crittenden D. B., Pannacciulli N., Siris E., Binkley N. Favorable skeletal benefit/risk of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to skeletal safety events observed. Bone. 2020; 134: 115287. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115287.
 45. Jamshidi A., Vojdani M., Soroush M., Akbarian M., Aghaei M., Hajjabbasi A., Mirfeizi Z., Khabbazi A., Alishiri G., Haghighi A., Salimzadeh A., Karimzadeh H., Shirani F., Fard M. R. H., Nazarinia M., Soroosh S., Anjidan N., Gharibdoost F. Efficacy and safety of the biosimilar denosumab candidate (Arylia) compared to the reference product (Prolia®) in postmenopausal osteoporosis: a phase III, randomized, two-armed, double-blind, parallel, active-controlled, and noninferiority clinical trial. Arthritis Res Ther. 2022; 24 (1): 161. DOI: 10.1186/s13075-022-02840-8.

Сведения об авторе:

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47; ревматолог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25» имени В. А. Насоновой, Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30; olga.m.lesnyak@yandex.ru

Information about the author:

Olga M. Lesnyak, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 47 Piskarevsky Prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russia; Rheumatologist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution V. A. Nasonova Clinical Rheumatology Hospital No. 25, 30 Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russia; olga.m.lesnyak@yandex.ru

Поступила/Received 09.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 18.03.2026

Принята в печать/Accepted 22.03.2026