

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ И ПРОБЛЕМА «НЕОТВЕТЧИКОВ» НА ЛЕЧЕНИЕ

С.С. Родионова, Ю.В. Буклемишев

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова». Минздрава России, Москва, РФ

Проведенное проспективное исследование эффективности золедроновой кислоты у 108 пациентов, страдающих системным остеопорозом, подтвердило существование «неответчиков» на введение препарата: в 15,7% наблюдений продолжалось снижение минеральной плотности кости (МПК). У «неответчиков» не удалось выявить каких-либо существенных различий исходных отклонений маркеров резорбции и костеобразования, особенностей нарушения гомеостаза кальция. В то же время отмечена связь прироста МПК с сохранением выраженности снижения маркера резорбции (дезоксипиридинолина) и маркера костеобразования (остеокальцина) к 12-му месяцу от введения препарата, что указывало на целесообразность создания прогностической модели. Оценка влияния ряда факторов (возраст, параметры биохимического исследования крови и мочи, данные денситометрии, включая и результаты оценки МПК шейки бедра у части больных) с помощью дискриминантного анализа показала, что 81,5% пациентов были правильно отнесены к группам ответивших и не ответивших на лечение. Наиболее важными оказались 7 параметров из всех первоначально определяемых, по которым в 78,6% случаев (чувствительность метода) удалось выделить больных с отрицательным эффектом лечения, в 82,1% случаев (специфичность метода) — с положительным эффектом.

Ключевые слова: системный остеопороз, бисфосфонаты, резорбция, костеобразование, эффективность лечения, прогностическая модель.

Efficacy of Zoledronic Acid in Patients with Systemic Osteoporosis and Problem of «Non Respondents» to the Treatment

S.S. Rodionova, Yu.V. Buklemishev

Central Institute of Traumatology and Orthopaedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia

Prospective study of zoledronic acid efficacy was performed in 112 patients with systemic osteoporosis. Study results confirmed the presence of patients who did not respond to the treatment: in 15.7 % of observations reduction of mineral bone density (BMD) continued to progress. No significant differences in initial deviations of resorption and bone formation markers, peculiarities of calcium homeostasis were detected in «non respondents». At the same time by the 12th month after treatment initiation the relationship between BMD increase with preservation of marked decrease of resorption marker (deoxypyridinoline) and bone formation marker (osteocalcin) was noted, that pointed out the expediency of prognostic model creation. Evaluation of the influence of certain risk factors (age, results of blood and urine biochemical tests, data of densitometry including the results of femoral neck BMD in some patients) using discriminant analysis showed that 81.5% of patients were correctly referred to the groups of patients who responded and not responded to treatment. Out of all initially studied parameters the most significant were 7 that in 78.6% of cases (method sensitivity) enabled to identify the patients with negative treatment effect and in 82.1% of cases (method specificity) — with positive treatment effect.

Key words: systemic osteoporosis, bisphosphonates, resorption, bone formation, treatment efficacy, prognostic model.

Введение. Азотсодержащие бисфосфонаты, как наиболее перспективные препараты для снижения резорбции, широко применяются в клинической практике для лечения системного остеопороза и профилактики переломов, осложняющих его течение [1]. В последнее время эти препараты

все чаще используются травматологами-ортопедами у пациентов с системным остеопорозом в послеоперационном периоде при переломах шейки бедренной кости, при эндопротезировании тазобедренных и коленных суставов [2–5]. Наиболее широкое применение, как показывают ис-

следования последних лет, нашли препараты золедроновой кислоты, высокая приверженность к лечению которыми определяется возможностью их введения 1 раз в год. Однако результаты лечения, оцениваемые по увеличению показателя минеральной плотности кости (МПК), оказались неоднозначными. Так, выделяют три возможных варианта изменения МПК в ответ на введение золедроновой кислоты: 1) прирост МПК, 2) отсутствие изменений МПК относительно базового уровня, 3) продолжающееся снижение МПК [6]. По данным некоторых исследователей, число пациентов, не ответивших на лечение золедроновой кислотой, колеблется от 5 до 28% [7, 8].

Высокая доля лиц, продолжающих терять массу кости на фоне лечения золедроновой кислотой, определяет актуальность прогнозирования «неответчиков» до начала лечения, тем более для препаратов, эффективность которых может быть оценена только спустя 1 год. В качестве возможных факторов, определяющих эффективность лечения, рассматривают исходную интенсивность ремоделирования, пол, возраст, генетические отклонения [9], однако в реальной клинической практике отсутствуют критерии неэффективности применения бисфосфонатов, в том числе и золедроновой кислоты.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность однократного введения золедроновой кислоты пациенткам с постменопаузальной и сенильной формами системного остеопороза и разработать прогностическую модель выявления «неответчиков» на введение препарата.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование включены 108 пациенток (медиана возраста 64,1 года) с постменопаузальной и сенильной формами системного остеопороза, которым однократно внутривенно было введено 5 мг золедроновой кислоты. Основанием для диагноза системного остеопороза являлось снижение МПК, превышающее $-2,5$ SD по T-критерию, или меньшая потеря в сочетании с переломом — маркером заболевания.

Перед введением препарата и спустя 12 мес после введения всем больным выполняли денситометрию на аппарате Lunar Prodigy («General Electric (GE Healthcare)»), рентгенограммы позвоночника. Кроме того, оценивали показатели гомеостаза кальция (общий и ионизированный кальций крови, паратиреоидный гормон, кальций суточной мочи), маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин), маркер резорбции (ДПИД (дезоксипиридинолин) утренней мочи). Исследование уровня остеокальцина (иммунотурбометрия на анализаторе Architect с8000, реактив Abbot), $25(\text{OH})\text{D}_3$ и паратгормона (хемилюминисцентный иммуноанализ на микрочастицах на анализаторе Architect i2000), ДПИД (хемилюминисцентный иммуноанализ на аппарате IMMULITE 2000, реакти-

вы фирмы «Siemens») проводили в лаборатории ИНВИТРО, щелочной фосфатазы, кальция, фосфора крови и кальция суточной мочи — в лаборатории ЦИТО.

Основанием для назначения золедроновой кислоты было отсутствие выраженного нарушения функции почек (клиренс креатинина не менее 35 мл/мин) и высокие показатели интенсивности резорбции (ДПИД на верхней границе нормы или выше). Все пациенты в течение 12 мес получали 1000 мг карбоната кальция и активные метаболиты витамина D — альфакальцидол (альфа D_3 -Тева) в суточной дозе 0,75–1 мкг как обязательные препараты при назначении бисфосфонатов. Доза активного метаболита витамина D определялась исходным уровнем кальция в крови.

Статистический анализ. При парных сравнениях средних величин использовали независимый t-критерий, в случае нормального распределения — критерий Колмогорова — Смирнова или U-критерий Манна — Уитни, при повторных измерениях — парный t-критерий (нормальное распределение) или критерий Уилкоксона. В случае множественных сравнений учитывали поправку Бонферрони. Критическое значение оценивали при уровне значимости 0,05 [10, 11]. Для оценки критериев прогнозирования эффективности золедроновой кислоты применен простой дискриминантный анализ. Качество полученной модели оценивали с помощью ROC-анализа (чувствительность и специфичность).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам изменения МПК в L1–L4 спустя 12 мес после введения золедроновой кислоты выделено 5 типов ответа на лечение (табл. 1). Анализ динамики МПК шейки бедра не проводили, так как у части пациенток этот сегмент не исследовался ввиду наличия перелома бедренной кости или эндопротеза тазобедренного сустава. В подгруппу 1 вошли пациентки, у которых снижение МПК продолжалась, в остальных подгруппах имел место прирост МПК в различных пределах.

Для уточнения связи выраженности снижения резорбции с эффективностью лечения проведена оценка динамики ДПИД как в целом по группе, так и в каждой подгруппе (табл. 2). Выявлено, что в группе показатель спустя 12 мес от введения препарата снизился относительно исходной величины на 32,2% ($p=0,04$); в подгруппах 1 и 2 снижение было статистически незначимым (соответственно 17,2 и 26,7%, $p>0,05$), в подгруппах 3, 4 и 5, где прирост МПК превышал 3%, снижение показателя было достоверным и составило 29,2, 29,5 и 44,2% соответственно ($p<0,05$).

Динамика маркера костеобразования (остеокальцина) оказалась схожей (см. табл. 2). В целом по группе уровень остеокальцина при исследовании в этот же срок был снижен относительно исходной величины на 26,9% ($p=0,02$). Что касается

Табл. 1. Распределение больных в зависимости от динамики МПК через 12 мес после введения золедроновой кислоты

Подгруппа	Изменение МПК	Количество пациентов
1	Снижение МПК	17 (15,7%)
2	Прирост до 3%	19 (17,6%)
3	Прирост до 5%	24 (22,2%)
4	Прирост до 10%	31 (28,7%)
5	Прирост более 10%	17 (15,7%)

выделенных подгрупп, то в подгруппе 1 снижение (12,5%) было недостоверным, в подгруппе 2 — близким к достоверному (37,2%), в подгруппах 3, 4 и 5 показатель снизился соответственно на 50,5, 45,6 и 40,2% ($p < 0,01$). Снижение уровня щелочной фосфатазы относительно исходного значения в общей группе составило 25,5%, по подгруппам — соответственно 9,5, 23,6, 32, 30,2 и 43,8%, но статистически значимым было только в 5-й группе ($p = 0,02$)

При сравнении в этом же временном интервале динамики уровня кальция крови и паратиреоидного гормона как в группе в целом, так и по выделенным подгруппам достоверных различий не отмечено.

С целью создания модели, способной выявить «неответчиков» на введение золедроновой кислоты, больные в зависимости от динамики МПК в поясничном отделе позвоночника были разделены на две группы: В группу 0 вошли пациентки, у которых снижение МПК продолжалась либо ее прибавка составила менее 3%; в группу 1 были объединены пациентки с прибавкой МПК, превышающей 3%. Исследуемые факторы (возраст, все параметры биохимического исследования крови и мочи, а также данные денситометрии, в том числе и данные МПК шейки бедренной кости, полученные у части больных) были использованы в линейном дискриминантном анализе для разделения больных на группы ответивших и не ответивших на лечение. Вклад каждого фактора (нормирование канонической дискриминантной функцией) в правильную классификацию (табл. 3) был пропорционален соответствующему коэффициенту. Установлено, что в 81,5% исходно сгруппированных наблюдений были классифицированы правильно. Причем правильно классифицировать больных с отрицательным балансом МПК удалось по 7 исходным параметрам в 78,6% случаев (чувствительность метода), а лиц с приростом МПК — в 82,1% (специфичность метода).

ОБСУЖДЕНИЕ

Широкому внедрению в клиническую практику золедроновой кислоты способствует 100% комплаентность и данные о возможности препарата снижать риск переломов [12] за счет увеличения массы кости, которое сохраняется в течение нескольких лет [13]. Немаловажным фактором является и высокое сродство золедроновой кислоты к

Табл. 2. Содержание маркеров резорбции и костеобразования после однократного введения золедроновой кислоты в выделенных подгруппах ($M \pm SD$)

Группа	Остеокальцин, нг/мл (N 15–45 нг/мл)	ДПИД, нмоль/ммоль креатинина (N 3,0–7,4 нмоль/ммоль креатинина)
В целом	17,325±5,00 12,777±2,30*	13,735±4,22 9,320±2,44*
Подгруппа 1	13,750±3,00 12,033±2,30**	8,579±1,80 7,107±1,00
Подгруппа 2	19,152±3,94 12,364±2,70*	8,338±2,14 6,119±0,92
Подгруппа 3	21,280±4,56 10,527±2,04**	8,800±0,82 6,237±0,80**
Подгруппа 4	21,183±5,42 11,599±2,28**	9,369±1,08 6,613±0,72**
Подгруппа 5	19,173±5,18 11,467±2,08**	10,729±2,34 5,994±0,96**

Примечание. В числителе дан показатель до лечения, в знаменателе — через 12 мес после введения препарата. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Табл. 3. Значения коэффициентов факторов, соответствующих их вкладу в дискриминантную функцию

Фактор	Коэффициент
Возраст	-0,7
T-критерий L1–L4	-2,928
МПК L1–L4	3,593
T-критерий шейка бедра	-1,845
МПК шейка бедра	1,583
Щелочная фосфатаза	-0,191
Кальций	0,49

Примечание. Чем больше значение коэффициента (независимо от знака), тем больше вклад фактора.

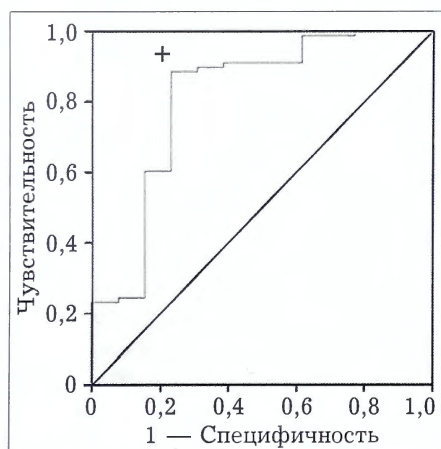
гидроксиапатиту [14]. Однако у части (5–28%) пациентов [7, 8] лечение оказывается неэффективным. В нашем исследовании доля не ответивших на введение препарата составила 15,7%. Еще у 17% пациентов прирост МПК был в пределах ошибки метода измерения, что также можно расценивать как недостаточную или низкую эффективность лечения. Неэффективность лечения азотсодержащими бисфосфонатами некоторые исследователи объясняют гипокальциемией, которая может возникнуть на фоне их приема [15]. Связывая ионы двухвалентного металла, бисфосфонаты [16] вызывают снижение уровня сывороточного кальция даже при кратковременной циркуляции в кровяном русле. Гипокальциемия в свою очередь снижает эффективность лечения [17]. Именно поэтому неотъемлемой частью терапии бисфосфонатами является дополнительное назначение витамина D. Установлено [18], что у части пациентов, особенно старшей возрастной группы, гидроксирование $25(\text{OH})\text{D}_3$ и превращение его в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол) по ряду причин может быть нарушено, поэтому в нашем исследовании в комбина-

ции с золедроновой кислотой пациенты получали альфакальцидол. Преимущество альфакальцидола перед колекальциферолом при лечении остеопороза было показано ранее [19–21]. Сравнение уровня кальция крови и паратгормона в динамике как в целом по группе, так и в выделенных подгруппах подтвердило, что прием альфакальцидола и карбоната кальция в суточной дозе 1500 мг позволяет сохранить гомеостаз кальция, что исключает возможную связь неэффективности лечения с развитием гипокальциемии.

Антирезорбтивные препараты, к коим относятся и золедроновая кислота, показаны пациентам с повышенной интенсивностью резорбции, поэтому в настоящее исследование были включены только те больные, у которых значение маркера резорбции было на верхней границе нормы или превышало ее. Тем не менее гипотетически исходная интенсивность резорбции, которая в нашем исследовании определялась уровнем ДПИД, могла быть фактором, влияющим на эффективность лечения. Проведенный анализ показал, что различия исходных значений ДПИД в выделенных 5 подгруппах, несмотря на колебания показателя (от 8,5 до 13,3 нмоль/ммоль креатинина), были недостоверными (критерий Крускала — Уоллиса) и вряд ли могли влиять на эффективность. В то же время отмечена связь эффективности лечения с тем, насколько значимо оставалась сниженной интенсивность резорбции спустя 12 мес после введения препарата. Возможность сравнения исходных показателей маркеров резорбции и костеобразования с данными спустя 12 мес, без оценки промежуточных их изменений, основывалось на данных о том, что максимальное снижение (маркеров резорбции спустя 1 мес, маркеров костеобразования спустя 6 месяцев) мало изменяется (повышается) к 12-му месяцу [15].

В нашем исследовании выявлена статистически значимая связь прироста МПК с выраженностью снижения уровня ДПИД к 12-му месяцу от введения препарата. Так, в группах с приростом МПК до 5% и превышающим 10% содержание маркера резорбции спустя 12 мес после введения препарата оставалось сниженным относительно исход-

ных значений на 29,2 и 44,2% ($p < 0,05$), в то время как в группе, где прирост не превышал 3% или продолжалась потеря МПК снижение уровня ДПИД было недостоверным ($p > 0,05$) и составило соответственно 26,7 и 17,2%. Схожими по подгруппам были и изменения маркера костеобразования. В подгруппах с большей прибавкой МПК (подгруппы 3, 4 и 5) к концу 12-го месяца уровень остеокальцина оставался достоверно сниженным относительно исходных значений, и, наоборот, при отсутствии эффекта лечения снижение показателя было недостоверным. Механизм действия азотсодержащих бисфосфонатов связан с блокированием биосинтеза ферментов мевалонатного пути (ингибирование фарнезилпирофосфатсинтазы), что нарушает созревание остеокластов или приводит к апоптозу зрелых клеток [22]. Отсутствие достоверного снижения содержания маркеров резорбции у не ответивших на введение золедроновой кислоты, по всей видимости, связано с нарушением этого механизма. К настоящему времени получены доказательства того, что нарушение ингибирования фарнезилпирофосфатсинтазы обусловлено генетическим полиморфизмом в интроне 1 гена фарнезилпирофосфатсинтазы (FDPS), являющегося молекулярной мишенью аминобисфосфонатов в остеокластах [9]. Использование отдельных генетических данных для предсказания исхода лечения, как с положительным, так и с отрицательным эффектом (фармакогенетика), активно обсуждается много лет [23], но в клинической практике идентификация генов-кандидатов, участвующих в ответе на проводимую терапию, пока не нашла применения. В этой связи создание прогностической модели ответа на введение бисфосфонатов с использованием доступных исходных результатов денситометрии и биохимических исследований крови и мочи остается актуальным. Проведенная оценка влияния ряда факторов (возраст, параметры биохимического исследования крови и мочи, а также данные денситометрии, включая и результаты оценки МПК шейки бедра у части больных) с помощью дискриминантного анализа показала, что 81,5% наблюдений были классифицированы правильно. Площадь под ROC-кривой (см. рисунок), построенной с помощью дискриминантной функции, оказалась равной 0,813 (в идеальном случае равна 1). Величина показателя свидетельствует о достаточно высокой прогностической ценности предлагаемой модели, так как позволила предсказать неэффективность лечения у 79% больных, «не ответивших» на лечение. В группе больных с прибавкой МПК эффективность была предсказана у 82% больных. Вместе с тем следует отметить, что скачкообразный характер ROC-кривой свидетельствует о некоторой неустойчивости предсказания эффективности золедроновой кислоты, что, возможно, связано с ограниченной выборкой. Не исключаем, что увеличение выборки может улучшить результаты прогнозирования, поэтому набор



Оценка чувствительности и специфичности прогностической модели с помощью ROC-кривой.

«+» отмечено значение дискриминантной функции, которое позволяет получить оптимальную чувствительность и специфичность.

материала продолжается. До внедрения в клиническую практику фармакогенетики использование подобной прогностической модели может значительно повысить эффективность терапии зоledроновой кислотой и оптимизировать экономические затраты на лечение пациентов с системным остеопорозом.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 1799–809.
2. Arabmotlagh M., Rittmeister M., Hennigs T. Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: prospective randomized double-blind study. J. Orthop. Res. 2006; 24 (7): 1336–41.
3. Hilding M., Aspenberg P. Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4-year follow-up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. Acta Orthop. 2006; 77: 912–6.
4. Thillemann T.M., Pedersen A.B., Mehnert F., Johnsen S.P., Soballe K. Postoperative use of bisphosphonates and risk of revision after primary total hip arthroplasty: a nationwide population-based study. Bone. 2010; 46: 946–51.
5. Prieto-Alhambra D., Javaid, K., Judge M., Murray A., Carr D., Cooper A., Arden C., Nigel K. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. BMJ. 2011; 343: d7222.
6. Delmas P.D. The use of bisphosphonates in the treatments of osteoporosis. Curr. Opin. Rheumatol. 2005; 17 (4): 462–6.
7. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N. Engl. J. Med. 2007; 356 (18): 1809–22.
8. Nguyen T.V., Eisman J.A. Pharmacogenomics of osteoporosis: opportunities and challenges. J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. 2006; 6 (1): 62–72.
9. Massart F.L., Brandi M.L. Genetics of the bone response to bisphosphonate treatments. Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2009; 6 (1): 50–4.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998 [Glantz S. Medical Biologic Statistics. Moscow: Praktika; 1998 (in Russian)].
11. Наследов А. SPSS 15. Профессиональный статистический анализ данных. СПб: Издательский дом «Питер»; 2011 [Nasledov A. SPSS 15. Professional statistical analysis of data. St.Petersburg: Izdatel'skiy dom «Piter»; 2011 (in Russian)].

12. Boonen S., Reginter J.-Y., Kaufman J.-M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdah B. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. N. Engl. J. Med. 2012; 367: 1714–23.
13. Gnant M., Mlineritsch B., Luschin-Ebengreuth G., Kainberger F., Kssmann H., Piswanger-S Ikner J.-C. et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSSG). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSSG-12 bone-mineral density substudy. Lancet Oncol. 2008; 9 (9): 840–9.
14. Reid D., Delmas P. The Addition of once-yearly zoledronic acid 5 mg to non bisphosphonate treatment for osteoporosis reduce fractures in postmenopausal women: The HORIZON PFT. 19h Annual Meeting. Orlando. USA. 2008: 36–7.
15. Якушевская О.В., Бордакова Е.В., Гависова А.А., Кузнецов С.Ю., Юренева С.В., Иванец Т.Ю. и др. Влияние зоledроновой кислоты и ибандроната на костный метаболизм у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Остеопороз и остеопатии. 2012; 2: 21–4 [Yakushevskaya O.V., Bordakova E.V., Gavisova A.A., Kuznetsov S.Yu., Yureneva S.V., Ivanets T.Yu., et al. Effect of zoledronic acid and ibandronic acids on bone metabolism in women with postmenopausal osteoporosis. Osteoporoz i osteopatii. 2012; 2: 21–4 (in Russian)].
16. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Curr. Pharm. Des. 2003; 9: 2643–58.
17. Sorscher S.M. Electrolyte abnormalities with zoledronic acid therapy. Cancer J. 2002; 8 (4): 348–9.
18. Nordin B.E., Morris H.A. Osteoporosis and vitamin D. J. Cell. Biochem. 1992; 49 (1): 19–25.
19. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. Rheumatol. Int. 2006; 26 (5): 445–53.
20. Richy F., Schacht E., Bruyere O. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: A comparative meta-analysis. Calcif. Tissue. Int. 2005; 76: 176–86.
21. Родионова С.С., Еловой-Вронский А.А., Бернакевич А.И. Альфакальцидол или колекальциферол в комбинации с ибандроновой кислотой при лечении постменопаузального системного остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2014; 1: 21–4 [Rodionova S.S., Elovoy-Vronskiy A.A., Bernakevich A.I. Alfacalcidol or colecalciferol in combination with ibandronic acid in treatment of postmenopausal systemic osteoporosis. Osteoporoz i osteopatii. 2014; 1: 21–4 (in Russian)].
22. Corral-Gudino L., del Pino-Montes J., Garcia-Aparicio J. et al. -511 C/T IL1B gene polymorphism is associated to resistance to bisphosphonates treatment in Paget disease of bone. Bone. 2006; 38: 589–94.
23. Massart F. Human races and pharmacogenomics of effective bone treatments. Gynecol. Endocrinol. 2005; 20 (1): 36–44.

Сведения об авторах: Родионова С.С. — доктор мед. наук, профессор, рук. Центра остеопороза ЦИТО им. Н.Н. Приорова; Буклемишев Ю.В. — врач травматолог-ортопед, науч. сотр. Центра остеопороза.
Для контактов: Родионова Светлана Семеновна. 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10. Тел.: +7 (495) 601–44–07. E-mail: rod06@inbox.ru.