

НОВОСТИ В ЖУРНАЛ «ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»

ПРОЛИА® (ДЕНОСУМАБ): АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНОГО И МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА (ASMBR) 2013

ПИГАРОВА Е.А.*

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава Российской Федерации
(к.м.н., с.н.с. отделение нейроэндокринологии и остеопатий)

4—7 октября 2013 года в Балтиморе (США) прошел ежегодный съезд Американского общества исследования костного и минерального обмена (ASMBR), на котором много публикаций было посвящено деносумабу, препарату человеческих моноклональных антител к основному патогенетическому звену развития остеопороза RANK-лиганду, инактивация которого приводит к резкому подавлению костной резорбции, созданию благоприятных условий для восстановления костной ткани и выраженному снижению риска переломов. Некоторые из работ, представленных на съезде, заслуживают отдельного внимания и обсуждаются в данной публикации. Приведенные исследования добавляют новые краски в общую картину особенностей действия деносумаба, свидетельствующие об эффективности препарата при длительном лечении на подавление костной резорбции, прирост МПК, снижение риска переломов, улучшении качества кортикальной ткани, сохранении нормальных ультраструктурных параметров кости.

Ключевые слова: ASMBR, деносумаб, RANK-лиганд, остеопороз, минеральная плотность кости, МПК, резорбция, переломы, кортикальная ткань.



Serge Ferrari и соавт.: Продолжение сокращения частоты невертебральных переломов при лечении более трех лет: результаты семилетнего лечения в рамках исследования FREEDOM Extension [1].

Это первое исследование, демонстрирующее влияние деносумаба на риск переломов при длительном лечении. Подтверждение снижения риска невертебральных переломов при приеме антирезорбтивных препаратов в течение первых трех лет лечения является уже классикой подтверждения эффективности этих препаратов в крупных исследованиях, однако, доказательств дальнейшего сокращения невертебральных переломов при более длительной терапии очень мало. В исследовании FREEDOM деносумаб в сравнении с плацебо снижал частоту переломов позвонков на 68%, переломов бедра на 40%, а невертебральных переломов на 20%. Исследователи сравнили частоту невертебральных переломов в течение первых трех лет лечения деносумабом 60 мг каждые 6 месяцев в рамках исследования FREEDOM с частотой невертебральных переломов в течение последующих четырех лет лечения в рамках FREEDOM Extension. В исследование были включены 4550 женщин, среди которых уровень невертебральных переломов составил 2,08 в течение первых трех лет лечения деносумабом, а с четвертого года терапии значимо снизился до 1,27 (RR=0,62, p = 0,002), и оставался на таком уровне в течение последующего лечения (суммарно до семи лет). Авторы заключают, что наблюдаемое снижение риска переломов при продолжении лечения деносумабом более 3 лет связано с эффективным подавлением костной резорбции, продолжающимся повышением минеральной плотности кости (МПК), снижением порозности кортикальной и повышением прочности кортикальной/трабекулярной костной ткани.

Harry K. Genant и соавт.: Параметры кортикальной кости в области бедра в ответ на деносумаб vs. плацебо и клиническая значимость этих изменений у женщин с постменопаузальным остеопорозом в возрасте <75 и ≥ 75 лет [2].

Изменение структуры кортикальной кости является важным фактором, связанным с экспоненциальным ростом риска переломов, наблюдаемым у женщин на восьмой декаде жизни. При этом эффективность лечения имеющимися в наличии препаратами антирезорбтивной терапии в этой возрастной группе женщин с очень высоким риском переломов не изучена. В исследовании FREEDOM лечение деносумабом сопровождалось улучшением как в трабекулярном, так и кортикальном отделах кости, со значимым приростом объемной МПК в области бедра, увеличением толщины и массы кортикальной ткани, а также ее прочности. При рассмотрении эффекта препарата у женщин 75 лет и старше, авторы не нашли какого-либо снижения эффективности деносумаба в сравнении с общей группой пациентов корневого исследования, магнитуа положительного эффекта была также сопоставима. В то же время, у пациентов, получавших плацебо-лечение, наблюдалось выраженное ухудшение параметров кортикальной ткани, что еще раз подчеркивает потенциальную пользу лечения для предотвращения переломов в этой старшей возрастной группе женщин, с резко повышенным риском переломов.

Socrates Paparoulos и соавт.: Результаты восьмилетнего лечения деносумабом женщин с постменопаузальным остеопорозом: результаты первых пяти лет в рамках исследования FREEDOM Extension [3].

Авторы представили результаты по данным 3046 пациентов, включенных в продление корневого исследования — FEEDOM Extension. В группе пациентов, в течение 8 лет получавших деносумаб, был показан ежегодный прирост МПК на фоне лечения с суммарным повышением МПК за восемь лет на 18,5% в позвоночнике и на 8,2% в области бедра. В группе пациентов перекрестного лечения, исходно 3 года получавших плацебо, а в дальнейшем деносумаб, также отмечался ежегодный прирост МПК с суммарным набором 13,8% МПК в области позвоночника и 4,8% в области бедра. Показатели С-терминального телопептида (CTX) одинаково быстро

kpigarova@gmail.com

снижались после каждой дозы препарата, с уменьшением этого эффекта в конце периода дозирования. Частота новых переломов оставалась низкой 0,2% и менее 0,1% в группах продолжения исследования и перекрестного лечения, соответственно. Распространенность нежелательных явлений с длительностью лечения не повышалась. Таким образом, авторам удалось показать сохранение высокой эффективности деносумаба по восстановлению МПК и предотвращению переломов без повышения риска нежелательных явлений при длительном лечении пациенток с остеопорозом.

Jacques P. Brown и соавт.: Деносуаб значительно увеличивает минеральную плотность костной ткани по сравнению с ибандронатом и ризедронатом у женщин в постменопаузе, ранее получавших терапию пероральными бисфосфонатами и имеющих высокий риск переломов [4].

Работа, представленная авторами, является вторичным анализом данных двух многоцентровых, рандомизированных, открытых, параллельного дизайна исследований женщин с постменопаузальным остеопорозом. Целью ее стала оценка эффективности деносумаба 60 мг каждые 6 месяцев в сравнении с приемом пероральных бисфосфонатов (ибандроната и ризедроната) у пациенток с остеопорозом, уже получавших бисфосфонаты и несмотря на это имевших сохраняющийся высокий риск переломов, определявшийся по наличию одного из следующих критериев: старческий возраст, низкая МПК, предшествующий остеопоротический перелом, высокие исходные уровни СТХ. Назначение терапии деносумабом приводило к значимо более высокому повышению МПК к 12 месяцам и подавлению маркера костной резорбции СТХ (-80% vs. 29.2% в группе деносумаба и оральных бисфосфонатов, соответственно) в сравнении тактикой замены бисфосфоната. Таким образом, деносуаб может представлять эффективную альтернативную лечебную тактику у женщин с наиболее высоким риском переломов.

David Dempster и соавт.: Влияние терапии деносумабом на гистологические и гистоморфометрические показатели кости у мужчин с низкой МПК [5].

В исследовании третьей фазы деносумаба у мужчин с низкой МПК (ADAMO) через год лечения наблюдалось значимое увеличение МПК и подавление маркеров костного метаболизма (СТХ) в сравнении с плацебо. В настоящей работе авторы приводят результаты исследования гистологии и гистоморфометрии костной ткани, полученной при костной биопсии на уровне крыла подвздошной кости, у подгруппы пациентов исследования ADAMO через год лечения деносумабом (n=17) или плацебо (n=12). Метка костной ткани тетрациклином/демеклоциклином проводилась в среднем через 5 месяцев после последней дозы деносумаба. Качественная костная гистология была непримечательна, демонстрируя нормальную минерализацию костных пластинок. Структурные индексы, в том числе объем губчатой кости, число и площадь трабекул были схожи между группами лечения. В соответствии с механизмом действия препарата скорость костного ремоделирования была снижена у пациентов, получавших

деносуаб. Авторы пришли к заключению, что лечение мужчин с низкой МПК деносумабом в течение года сопровождается на уровне кости нормальными качественными характеристиками и снижением костного обмена.

Таким образом, исследования, представленные на конгрессе ASMBR, добавляют новые краски в общую картину особенностей действия деносумаба, свидетельствующие об эффективности препарата при длительном лечении на подавление костной резорбции, прирост МПК, снижение риска переломов, улучшении качества кортикальной ткани, сохранении нормальных ультраструктурных параметров кости.

SUMMARY

On October 4–7, 2013 Baltimore (USA) hosted the Annual Congress of the American Society for Bone and Mineral Research (ASMBR), during which many publications were devoted to denosumab, a human monoclonal antibody to the main pathogenic link of osteoporosis — RANK-ligand, which results in a dramatic suppression of bone resorption, creating favorable conditions for the restoration of bone and a marked reduction in fracture risk. Some of the papers presented at the Congress deserve special attention and are discussed in this publication. These studies add new colors to the overall picture of denosumab action, showing efficacy of long-term treatment to suppress bone resorption, increase BMD, reduce fracture risk, improvement in the quality of the cortical bone tissue, ultrastructural preservation of normal bone parameters.

Keywords: ASMBR, denosumab, RANK-ligand, osteoporosis, bone mineral density, BMD, resorption, fractures, cortical tissue.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrari S, Adachi JD, Zapalowski C, Miller PD, Reginster J-Y, Törring O, Daizadeh N, Wang A, O'Malley C, Wagman RB, Lewiecki EM. Further reduction in the nonvertebral fracture rate is observed following 3 years of denosumab treatment: results with up to 7 years in the freedom extension. *J Bone Miner Res* 2013, 28 (Suppl 1). Available at <http://www.asbmr.org/asbmr-2013-abstract-detail?aid=fbe10568-7794-42ff-b8f4-11be524425a1>. Accessed December 5, 2013.
2. Genant HK, Keaveny TM, Zapalowski C, Engelke K, Fuerst T, Kendler DL, Recknor C, Boonen S, Wang A, Dakin P, Libanati C, McClung MR. Cortical bone parameters at the hip in response to denosumab vs placebo and the clinical relevance of these changes in postmenopausal women with osteoporosis <75 and ≥75 years old. *J Bone Miner Res* 2013, 28 (Suppl 1). Available at <http://www.asbmr.org/asbmr-2013-abstract-detail?aid=8c52b2ea-026e-4b62-97af-c95b922f85da>. Accessed December 5, 2013.
3. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Hall J, Kendler D, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwiński E, Franek E, Lakatos P, Mautalen C, Minisola S, Reginster J-Y, Jensen S, Daizadeh N, Wang A, Geller M, Wagman RB, Bone HG. Eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first five years of the freedom extension. *J Bone Miner Res* 2013, 28 (Suppl 1). Available at <http://www.asbmr.org/asbmr-2013-abstract-detail?aid=4e003dea-3d2d-4ae5-9f4e-777f089e5876>. Accessed December 5, 2013.
4. Brown JP, Bolognese MA, Ho P-R, Hall J, Roux C, Bone HG, Bonnick S, van den Bergh J, Ferreira I, Ghelani P, Dakin P, Wagman RB, Recknor C. Denosumab significantly increases bone mineral density compared with ibandronate and risedronate in postmenopausal women previously treated with an oral bisphosphonate who are at higher risk for fracture. *J Bone Miner Res* 2013, 28 (Suppl 1). Available at <http://www.asbmr.org/asbmr-2013-abstract-detail?aid=47b5654a-5815-412d-a226-138e5a0c71b2>. Accessed December 5, 2013.
5. Dempster D, Kendler DL, Hall J, Boonen S, Bolognese M, Chapurlat R, Goemaere S, Hyldstrup L, Lewiecki EM, Miller P, Yang Y-C, Wagman RB, Langdahl B. Effect of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry in men with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2013, 28 (Suppl 1). Available at <http://www.asbmr.org/asbmr-2013-abstract-detail?aid=83536378-0e27-431e-9e7f-cd9a7564bdeb>. Accessed December 5, 2013.