

О.Б. ЕРШОВА, д.м.н., профессор, Ярославская государственная медицинская академия,
А.В. НАЗАРОВА, к.м.н., ГУЗ ЯО КБ СМП им. Н.В. Соловьева

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНОСУМАБА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

(обзор данных литературы)

На сегодняшний день в арсенале практического врача имеется достаточное количество эффективных лекарственных препаратов, используемых для патогенетической терапии остеопороза. Согласно последним рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу, к препаратам первого выбора для лечения остеопороза, наряду с азотсодержащими бисфосфонатами и стронция ранелатом, относится и деносумаб, клиническая эффективность которого в отношении снижения риска внепозвоночных и позвоночных переломов доказана в длительных многоцентровых клинических испытаниях.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, хроническая почечная недостаточность

В РФ зарегистрированы следующие препараты для лечения остеопороза (табл. 1) [1]:

■ препараты 1-й линии – алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота, стронция ранелат, деносумаб;

■ препарат 2-й линии – кальцитонин лосося, в настоящее время запрещен к использованию при ОП.

Все препараты первой линии действуют в основном путем подавления патологически активной резорбции и являются антирезорбтивными препаратами, при этом стронция ранелат является препаратом двунаправленного действия, который одновременно подавляет повышенную резорбцию и активизирует образование костной ткани.

Несомненно, у всех препаратов есть свои достоинства и недостатки. Так, бисфосфонаты необратимо подавляют резорбцию, поэтому при их назначении на длительный период всегда необходимо помнить о возможности формирования т. н. «замороженной кости» [2] с определенной вероятностью возникновения атипичных переломов (1 случай на 1 000 пациентов в год), что ограничивает временной период их использования [3, 4, 5].

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к RANK-лиганду.

Деносумаб – это первый антирезорбтивный препарат, действие которого основано на регулировании системы костного ремоделирования RANK-L-RANK-OPG. Благодаря уникальной фармакокинетике деносумаб имеет определенные преимущества перед другими ЛП, используемыми в лечении остеопороза.

Он разрешен к применению при постменопаузальном остеопорозе с июня 2010 г. В процессе работы над созданием деносумаба появилась новая возможность разъяснения механизмов ремоделирования костной ткани в системе взаимодействия продуцируемых остеобластами конкурентных молекул RANK-лиганда (RANK-L), остеопротегерина (OPG) и рецепторов остеокластов (RANK) [6].

■ Деносумаб – это первый антирезорбтивный препарат, действие которого основано на регулировании системы костного ремоделирования RANK-L-RANK-OPG

Обнаружено, что главным механизмом потери костной массы и развития переломов является увеличение остеокластогенеза и резорбции кости, т. к. в условиях дефицита эстрогенов нарушается равновесие в системе RANK-L-RANK-OPG и количество RANK-L превышает количество остеопротегерина.

герина. Когда концентрация RANK-L в микроокружающей среде кости существенно преобладает над концентрацией OPG, тогда больше RANK-лиганда может связаться с его рецептором на остеокласте – RANK. Это взаимодействие RANK-L-RANK приводит к заметному увеличению дифференцировки и активации остеокластов и, таким образом, увеличивает резорбцию кости. Если концентрация OPG, произведенного остеобластами, превышает концентрацию RANK-L, то меньшее количество RANK-лиганда связывается с рецептором остеокласта (RANK), вследствие чего не происходит дифференцирования остеокластов и их активации, процесс резорбции кости замедляется. Следовательно, баланс между произведенными остеобластами RANK-L и OPG – определяющий внутренний фактор микросреды кости, регулирующий резорбцию [7].

Деносуаб – полностью человеческое моноклональное антитело к RANK-L, – было первым продуктом, разработанным для уменьшения резорбции

кости с блокированием закрепления RANK-L на RANK. Механизм его действия показан на *рисунке 1*.

В четырехлетнем исследовании II фазы [8] на основании анализа динамики данных DXA и костных маркеров (СТХ) показано, что эффект деносуаба полностью обратим. Между тем причины возврата показателей СТХ и минеральной плотности костной ткани (МПК) к исходным значениям после отмены деносуаба неизвестны, что, возможно, связано с костным механостатическим механизмом.

Известно, что бисфосфонаты должны быть усвоены остеокластами и главным образом расположены на поверхности кости. В отличие от бисфосфонатов, деносуаб не связывается с костной тканью. Он циркулирует в межклеточной жидкости, связывая RANK-L, ингибируя образование, созревание, функционирование и выживаемость остеокластов. Этот факт объясняет, почему пациенты с остеопорозом, которые уже лечатся бисфосфонатами, могут получить дополнитель-

Таблица 1. Препараты для лечения остеопороза, зарегистрированные на территории Российской Федерации

Фармакологическая группа	Генерическое название	Торговое название, производитель
Азотсодержащие бисфосфонаты	Алендронат	Фосамакс (Merck Sharp & Dohme, США)
		Фосаванс (сочетание алендроната с колекальциферолом) (Merck Sharp & Dohme, США)
		Осталон (Gedeon Richter, Венгрия)
	Ибандронат	Осталон кальций D (сочетание алендроната с карбонатом кальция и колекальциферолом) (Gedeon Richter)
		Теванат (Teva, Израиль)
		Тевабон (сочетание алендроната и альфакальцидола) (Teva, Израиль)
		Фороза (Sandoz, Швейцария)
Стронция ранелат	Стронция ранелат	Остерепар («Акрихин», Россия/Польфарма, Польша)
		Бонвива (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария)
		Ризедрос (Zentiva, Словацкая Республика)
		Акласта (Novartis Pharma, Швейцария)
Другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию кости. Моноклональные антитела	Деносуаб	Бивалос (Laboratoires Servier, Франция)
		Пролиа (Amgen Europe b.V.)
		Миакальтик (Novartis Pharma, Швейцария)
		Алостин (Apotex Inc., Канада/«Биотэк», Россия)
Кальцитонин	Кальцитонин лосося	Остеовер («Верофарм», Россия)

ный эффект при переходе на терапию деносумабом. Сравнительное исследование показало, что переход на деносуаб привел к большему увеличению МПК и большему сокращению костной резорбции, чем на фоне продолжения терапии алендронатом [9, 17].

Аналогичные результаты (достоверно больший прирост МПК на фоне терапии деносумабом) продемонстрировали и сравнительные исследования с ибандронатом и ризедронатом среди женщин, у которых терапия бисфосфонатами была недостаточно эффективна [18, 19].

Как показало исследование FREEDOM, деносуаб в сравнении с плацебо снижал риск возникновения позвоночных, внепозвоночных и переломов шейки бедра на 68, 20 и 40% соответственно [20].

При этом у пациенток старше 75 лет снижение риска переломов бедра достигло 62% [21].

По данным обзора [11], в ряде клинических испытаний эффективность деносуаба по увеличению минеральной плотности костной ткани сравнима с эффективностью алендроната, но ассоциирована с меньшим риском развития остеонекроза челюсти и атипичных переломов, но с большим риском инфекций и новообразований.

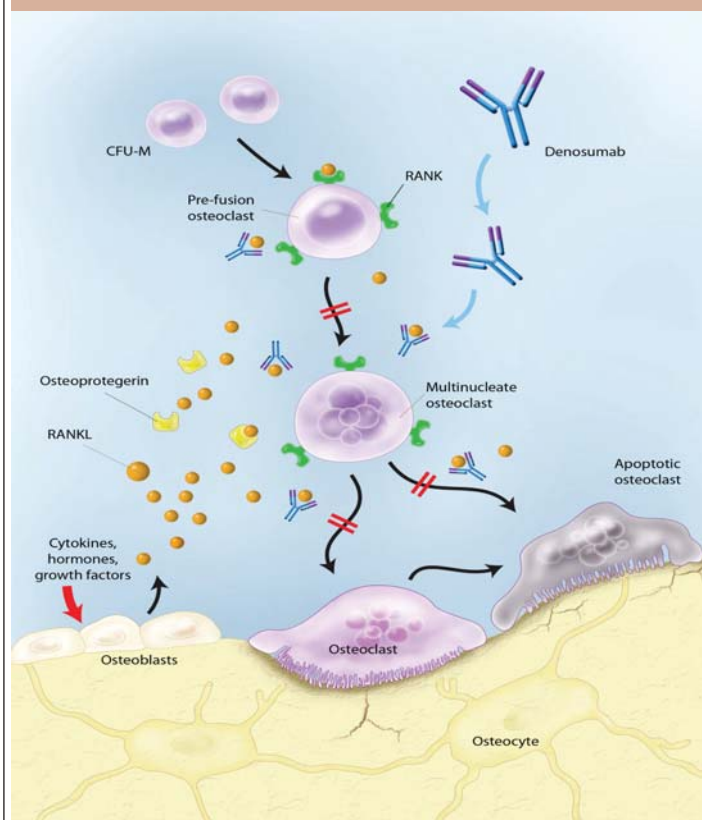
Однако в другом систематическом обзоре четырех гетерогенных рандомизированных контролируемых исследований, объединивших данные 1 942 женщин, показано низкое качество доказательств гипотезы о том, что деносуаб в большей степени снижает риск переломов, чем алендронат [OR (95% CL) 1.42 (0,84; 2,40), $p = 0,19$], а частота новообразований [OR (95% CL) 1,10 (0,65; 1,86), $p = 0,62$] и инфекции [OR (95% CL) 0,95 (0,79; 1,15), $p = 0,62$] оказались одинаковыми в группе деносуаба и алендроната [12].

Деносуаб может быть рекомендован для назначения пациентам после приема бисфосфонатов при их непереносимости или неэффективности, а также на время т. н. «лекарственных каникул».

Следует отметить, что деносуаб представляет собой IgG 2 полностью моноклональное антитело, поэтому к нему не образуются нейтрализующие антитела. Кроме того, деносуаб не связывается с TNF-лигандом – индуктором апоптоза (TRAIL – фактор выживания для опухолевых клеток) и не имеет никакого существенного эффекта на количество лимфоцитов (CD3), Т-клеток (CD 4, CD 8, CD 54) или В-клеток (CD 20) [13].

Большинство препаратов имеют ограничения при использовании у пациентов с низкими значениями клиренса креатинина. Для бисфосфонатов, согласно инструк-

Рисунок 1. Механизм действия антитела к RANK-лиганду на костный обмен [Иллюстрация Alessandro Baliani© 2011] (по Е.А. Белоусовой [11] с дополнениями Н.Б. Губергриц [9])



ции по применению, при клиренсе креатинина <35 мл/мин увеличивается риск кумуляции, в связи с чем появляются ограничения в применении, также использование стронция ранелата при клиренсе креатинина <30 мл/мин противопоказано. Деносумаб же, напротив, может применяться даже у пациентов с выраженной хронической почечной недостаточностью. Между тем, по данным Общественного здравоохранения и Обзора экспертизы пицци (NHANES) III, 85% женщин с остеопорозом имеют легкое или средней тяжести нарушение функции почек [14].

С целью определения безопасности и эффективности использования деносумаба у пациентов с остеопорозом и нарушением функции почек Jamal S.A. с соавт. [15] провели повторный анализ данных у женщин в постменопаузе с различными уровнями нарушения функции почек (PKI FREEDOM). В анализ вошли 7 808 женщин в возрасте от 60 до 90 лет со значениями МПК по Т-критерию от $-2,5$ SD до $-4,0$ SD в поясничном отделе позвоночника или общем показателе бедра. Критериями исключения были гипер- или гипопаратиреоз, текущая гипокальциемия (скорректированная по альбумину концентрация кальция сыворотки ниже $2,13$ ммоль/л) или дефицит витамина D (уровень 25-гидроксивитамина D меньше чем 30 нмоль/л). При этом 3 902 женщины получали деносумаб и 3 906 – плацебо на протяжении 36 месяцев. Каждые 6 месяцев проводилось измерение креатинина сыворотки крови и скорректированного по альбумину кальция.

На основании классификации Национального общества хронических болезней почек (K/DOQI Guidelines 2002) оценивались стадии нарушения функции почек: стадия 1 (нормальная почечная функция или почечное повреждение с нормальной или увеличенной гломерулярной фильтрацией) – eGFR 90 мл/мин или больше; стадия 2 (почечное повреждение с умеренным уменьшением гломерулярной фильтрации) – eGFR 60 – 89 мл/мин, стадия 3 (умеренное уменьшение гломерулярной фильтрации) – eGFR 30 – 59 мл/мин, стадия 4 (серьезное уменьшение гломерулярной фильтрации) – eGFR 15 – 29 мл/мин. При расчете по формуле

Кокрофта – Гаульта у 73 женщин оказалась 4-я стадия ХПН, 2 817 имели 3-ю, 4069 – 2-ю стадию, и у оставшихся 842 женщин была 1-я стадия нарушения функции почек. При расчете по формуле MDRD у 17 женщин была 4 стадия, 1 078 – 3 стадия, 5 413 имели 2 стадию и еще 1 298 женщин – первую.

■ Пациенты с остеопорозом, которые уже лечатся бисфосфонатами, могут получить дополнительный эффект при переходе на терапию деносумабом

Исследователи не выявили никаких различий в частоте нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, связанных с инфекцией или сердечно-сосудистыми событиями между группами деносумаба и плацебо, стратифицированными по стадиям ХБП CKD. Кроме того, не выявлено никаких изменений скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по обеим формулам, за 36 месяцев наблюдения.

Наряду с этим с целью оценки фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности деносумаба у пациентов с различной степенью снижения функции почек было проведено 16-недельное открытое клиническое исследование в 12 центрах США [16]. В исследование были включены 55 пациентов: 12 с нормальной функцией почек, 13 с легкой ХБП, 13 с умеренной ХБП, 9 – с тяжелой ХБП, 8 – с выраженной почечной недостаточностью (группа диализа). Соотношение женщин (51%) и мужчин (49%) было одинаковым, большинство пациентов (69%) были белыми. Средний возраст участников составил 64 ± 15 лет. Исследуемые получили единственную подкожную инъекцию в дозе 60 мг деносумаба. Почечная функция в группах была рассчитана с использованием уравнения Кокрофта – Гаульта и по формуле, разработанной в американском Управлении по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), где исследование и было разработано.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что почечная функция не оказывала существенного

влияния на фармакокинетику или фармакодинамику деносумаба, что предполагает отсутствие необходимости в регулировании дозы деносумаба в зависимости от уровня клубочковой фильтрации.

■ Показаниями к лечению деносумабом являются: постменопаузальный остеопороз; 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; лечение сенильного остеопороза у мужчин

Быстрое уменьшение в сыворотке крови концентрации маркера резорбции костной ткани — 1С-телопептида (CTX) было зафиксировано в течение всего исследования во всех группах. При этом наиболее распространенными неблагоприятными событиями оказались: гипокальцемия (15%), боль в конечностях (15%) и тошнота (11%). Большинство неблагоприятных явлений были оценены исследователями как события легкой и умеренной тяжести. Назначение препаратов кальция и витамина D не было первоначальным требованием протокола исследования, но было выполнено во время испытания. На фоне приема кальция и витамина D ни у одного пациента не было зарегистрировано гипо-

кальцемии. У семи пациентов кальция сыворотки крови составил 7,5–8,0 мг/дл (1,9–2,0 ммоль/л), у 5 пациентов (четверо из них с прогрессирующим заболеванием почек) кальций был ниже 7,5 мг/дл (<1,9 ммоль/л). Два пациента (1 – с симптоматической, 1 – с бессимптомной гипокальцемией) были госпитализированы для внутривенного лечения глюконатом кальция.

Таким образом, деносумаб обладает важным преимуществом по сравнению с бисфосфонатами – отсутствием влияния на почечную функцию, препарат не выделяется почками, нет необходимости в регулировании дозы у пациентов со сниженной функцией почек. Дополнительный прием кальция и витамина D должен быть рекомендован пациентам в начале терапии деносумабом, особенно у пациентов со сниженной функцией почек.

Деносумаб представляет собой раствор для подкожного введения 1 мл, содержащий 60 мг активного вещества, вводимый 1 раз в 6 месяцев. Показаниями к лечению деносумабом являются: постменопаузальный остеопороз; 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; лечение сенильного остеопороза у мужчин. Противопоказаний немного: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; гипокальцемия. В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Под ред. Лесняк О.М. Ярославль 2012– 24с.
2. Aspenberg P, Schilcher J, Fahlgren A. Histology of an undisplaced femoral fatigue fracture in association with bisphosphonate treatment. Frozen bonewith remodelling at the crack. Acta Orthop. 2010;81(4):460–462.
3. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M. et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. Osteoporos Int. 2011;22:373–390.
4. Shane E, Burr D, Ebeling P.R. et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2010;25:2267–2294.
5. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. Acta Orthop 2009; 80 (4): 413–415.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.