

ПРОЛИА (ДЕНОСУМАБ) В ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА: АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ

ПИГАРОВА Е.А.



RANK лиганд (RANKL) играет важную роль в регуляции костной резорбции через повышение образования, активации и выживания остеокластов. После менопаузы повышение RANKL приводит к ускорению костной резорбции и потере костной ткани, что в конечном итоге может приводить к остеопорозу и переломам.

Деносуаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое с высокой специфичностью связывает RANKL, снижая количество и активность остеокластов, подавляя костную резорбцию.

Основное исследование эффективности и безопасности деносуаба при постменопаузальном остеопорозе (FREEDOM) показало выраженное повышение минеральной плотности кости (МПК), снижение маркеров костного метаболизма, числа переломов позвонков (68%), бедра (40%) и внепозвоночных переломов (20%) в сравнении с плацебо в течение 3-летнего периода лечения. Эффективность и безопасность длительного лечения деносуабом представляет собой очень важную тему продолжения исследования, поскольку остеопороз является хроническим заболеванием, требующим многолетнего лечения.

В июньском номере журнала JCEM [1] опубликованы результаты продолжения исследования FREEDOM, в котором отражено наблюдение за группами пациентов, получавших лечение в течение 3 и 6 лет. В течение шести лет деносуаб получали лица, исходно рандомизированные в группу лечения и продолжившие его еще на 3 года (n=2343). Оценка же трехлетнего лечения проводилась среди пациентов, получавших в основном исследовании плацебо и переведенных при его продолжении на терапию деносуабом (n=2207). Формирование этих групп также сделало возможным провести сравнение трехлетних периодов лечения в двух различных выборках пациентов в рамках одного и того же исследования и подтвердить эквивалентность наблюдений.

В группе 6-летнего лечения деносуабом маркеры костного метаболизма в течение всего периода сохранялись ниже исходных значений, а МПК характеризовалась постепенным ежегодным повышением во всех отделах скелета с наибольшим приростом в области позвоночника (15,2%). Частота новых переломов в этой группе пациентов сохранялась низкой и значительно отличалась от частоты переломов группы плацебо. Эти наблюдения показывают сохранение высокой эффективности лечения деносуабом в течение такого длительного периода лечения, и поскольку повышение МПК напрямую связано со снижением риска переломов, можно было ожидать дальнейшего снижения частоты переломов, что и было продемонстрировано. Переломы в основной группе исследования в первые три года лечения деносуабом наблюдались у 7,2% пациентов, а в последующие три года терапии снизились до 4,4%, что значительно отличается деносуабом от плацебо с частотой переломов 10,2%.

Переносимость лечения оставалась хорошей и частота нежелательных явлений при терапии более 3 лет оставалась ниже или на уровне показателей первых 3 лет лечения в группах деносуаба и плацебо. Не было отмечено авторами также повышения частоты какого-либо одного нежелательного явления, включая онкологические заболевания и инфекции, которые, как предполагали исследователи, могли наблюдаться чаще при увеличении возраста пациентов. Случаи атипичных переломов бедра и остеонекроза нижней челюсти в фазе продолжения исследования также наблюдались, но частота их оставалась низкой.

В журнале Osteoporosis International [2] от января представлено еще одно исследование, посвященное длительному лечению деносуабом, оно явилось продолжением второй фазы клинического исследования препарата и в анализ были включены 262 пациента, получавших лечение суммарно в течение 8 лет. Эта работа также выявила прирост МПК в последние 4 года исследования, стабильное подавление маркеров костного метаболизма без повышения частоты побочных эффектов лечения.

В статье американских ученых, которая опубликована в журнале Bone [3] за октябрь месяц, также основанной на исследовании FREEDOM, в котором части женщин (деносуаб — 36 человек, плацебо — 26 человек) проводилась количественная компьютерная томография с оценкой МПК отдельно в трабекулярной, субкортикальной и кортикальных составляющих костной ткани. Деносуаб значительно увеличивал объемную МПК (vBMD) и минеральное содержание кости (ВМС), что максимально было выражено во всех типах костной ткани, и все из которых участвуют в формировании прочности кости.

В августовском номере журнала Biological and Pharmaceutical Bulletin [4] японские исследователи опубликовали анализ факторов риска, связанных с гипокальциемией, наблюдающейся в ряде случаев при применении деносуаба. На выборке 53 пациентов с помощью метода однофакторной логистической регрессии они выявили два основных независимых фактора, связанных со случаями гипокальциемии. Первым фактором было отсутствие предшествующего назначения золедроновой кислоты (ОШ 10,43, p<0,05), что объяснимо, т.к. антирезорбтивное действие золедроновой кислоты также снижает мобилизацию кальция из костей в ответ на действие паратгормона, и предрасполагает к гипокальциемии. Поэтому предшествующее назначение золедроновой кислоты могло ранее выявить недостаток поступления кальция в организм и повлечь за собой коррекцию дозировок препаратов кальция и витамина Д. Вторым фактором было снижение клиренса креатинина, при этом точка «cut-off» составила 50 мл/мин (ОШ 5,9, p<0,05), что также выглядит весьма логично, поскольку снижение образования активной формы витамина Д, связанное с ухудшением функции почек, может приводить к вторичному гиперпаратиреозу, что, в свою очередь, усугубляет имеющийся скрытый недостаток поступления кальция в организм на фоне повышения его поступления в костную ткань. Данное исследование еще раз показывает, что оценка и коррекция показателей кальциево-фосфорного обмена и уровня витамина Д до назначения специфического антиостеопоротического лечения должна быть неотъемлемой частью лечения пациентов с остеопорозом, что позволит достичь максимальных результатов лечения.

Фармакоэкономическим аспектам лечения уделяется все большее внимание в реалиях современной медицины. Специалисты американской компании OptumInsight, которая специализируется на анализе рынка медицинских услуг и фармацевтических продуктов, провела исследование соотношения цены к эффективности деносуаба в сравнении с пероральными бисфосфонатами для лечения постменопаузального остеопороза, которое опубликовано в июльском номере журнала Applied Health Economics and Health Policy [5]. Анализ проводился с расчетом индекса QALY (Quality-Adjusted-Life-Year — год добавленной качественной жизни) для дженериков алендроната, деносуаба, брендового ризендроната и брендового ибандроната как в общей группе постменопаузального остеопороза, так и в группе повышенного риска: а) >2 факторов риска: женщины старше 70 лет, Т-критерий $\geq -3,0$, низкоэнергетический позвоночный перелом, б) женщины старше 75 лет. В каждой исследуемой популяции пациентов деносуаб демонстрировал хорошее соотношение цены и качества по сравнению с брендовыми бисфосфонатами. Кроме того, деносуаб показал себя более рентабельным и даже превосходил дженерики алендроната в группах высокого риска.

Таким образом, исследования, опубликованные с начала 2013 года, посвященные деносуабу, демонстрируют высокую эффективность лечения препаратом при длительной терапии постменопаузального остеопороза, что характеризуется фармакоэкономическими преимуществами по сравнению с пероральными бисфосфонатами, особенно в группах пациентов высокого риска переломов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, Cummings SR, Papapoulos S. The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug 26. [Epub ahead of print].
2. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, Ding B, Rockabrand E, Wagman RB, Miller PD. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. Osteoporos Int. 2013 Jan;24(1):227–35. doi: 10.1007/s00198-012-2052-4. Epub 2012 Jul 10.
3. Genant HK, Libanati C, Engelke K, Zanchetta JR, Høiseth A, Yuen CK, Stokus S, Bolognese MA, Franek E, Fuerst T, Radcliffe HS, McClung MR. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. Bone. 2013 Oct;56(2):48238. doi: 10.1016/j.bone.2013.07.011. Epub 2013 Jul 17.
4. Okada N, Kawazoe K, Teraoka K, Kujime T, Abe M, Shinohara Y, Minakuchi K. Identification of the risk factors associated with hypocalcemia induced by denosumab. Biol Pharm Bull. 2013 Aug 9. [Epub ahead of print].
5. Parthan A, Kruse M, Yurgin N, Huang J, Viswanathan HN, Taylor D. Cost Effectiveness of Denosumab versus Oral Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis in the US. Appl Health Econ Health Policy. 2013 Jul 19. [Epub ahead of print].