

# Лечение остеопороза: новые возможности и перспективы

1-2 ноября в Чернигове состоялась конференция «Менопауза, андропауза и заболевания костно-суставной системы», в ходе которой с докладом выступил профессор университета Вены Генрих Реш, осветивший новые возможности и перспективы лечения остеопороза.

Остеопороз – заболевание костей, повышающее риск переломов. При остеопорозе снижается минеральная плотность кости (МПК), нарушается костная микроархитектоника, изменяется состав и содержание различных костных белков. По данным Международной ассоциации остеопороза в настоящее время более 200 млн человек в мире страдают от этого заболевания. Примерно у 30% женщин в постменопаузе в США и Европе обнаруживается остеопороз [1]. Обследование пациента с подозрением на наличие остеопороза включает сбор анамнеза, физикальный осмотр, рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (денситометрию), количественную компьютерную томографию L1-L4 и шейки бедренной кости, а также определение ряда лабораторных параметров, таких как паратиреоидный гормон (PTH), N-терминальный пептид коллагена I типа (PINP), костная щелочная фосфатаза (bALP) и др. К клиническим факторам риска развития остеопороза относятся возраст, низкоэнергетические переломы в анамнезе, перелом шейки бедра в семейном анамнезе, терапия глюкокортикоидами, ревматоидный артрит и ряд других состояний [2].

Патогенез остеопороза в целом можно охарактеризовать как нарушение баланса формирования и резорбции кости с преобладанием последней, что приводит к снижению костной массы. Следовательно, лечение заболевания должно быть направлено на повышение костной массы путем уменьшения резорбции и/или увеличения формирования кости.

Традиционные препараты для лечения остеопороза, такие как бисфосфонаты и стронция ранелат, достоверно снижают риск переломов [3]. Тем не менее длительность их использования и в конечном итоге эффективность ограничены низкой приверженностью пациентов к лечению, характерной для всех хронических заболеваний, в особенности остеопороза. Приверженность пациентов к длительной терапии тем больше, чем меньше кратность приема препарата [4, 5, 6]. Большинство средств для лечения остеопороза необходимо принимать с частотой от 1 раза в день до 1 раза в месяц, что в перспективе многолетней терапии приводит к риску несоблюдения режимов приема и в конечном итоге – к снижению эффективности. Таким образом, разработка препаратов длительного действия с комфортным режимом приема, не требующим госпитализации и сложных внутривенных манипуляций, является важной задачей, направленной на удлинение периода адекватной терапии остеопороза.

Открытие сигнальной системы, включающей RANK (рецептор активатора

ядерного фактора каппа В), RANKL (лиганд RANK) и остеопротегерин (OPG), а также являющейся главным регулятором дифференцировки, функционирования и апоптоза остеокластов, кардинально изменило наше понимание патофизиологии остеопороза. RANKL – цитокин семейства фактора некроза опухоли (TNF), являющийся главным фактором дифференцировки и активации остеокластов.

Данные о ведущей роли RANKL в ускорении костной резорбции привели к поиску молекул, действие которых направлено на подавление этого цитокина. Значительным достижением последних лет стало создание деносумаба – полностью гуманизованного моноклонального антитела, избирательно подавляющего RANKL. Препарат применяется в виде подкожных инъекций каждые 6 мес.

В исследованиях на приматах, перенесших овариэктомию, на протяжении 16 мес оценивали воздействие деносумаба на скорость костного метаболизма, МПК и прочность костной ткани. Было установлено статистически значимое повышение МПК в позвонках, проксимальном отделе бедренной кости, дистальном и проксимальном отделах предплечья.

При этом деносумаб одинаково эффективно увеличивает минеральную плотность как трабекулярной (губчатое вещество), так и кортикальной (компактное вещество) кости [7].

Одним из механизмов уменьшения прочности трубчатых костей в постменопаузе является появление и увеличение костных полостей в компактном веществе, в результате чего оно приобретает трабекулярно-подобную или пористую структуру [10].

На доклинических моделях было установлено, что увеличение плотности кортикальной кости под

действием деносумаба по крайней мере частично обеспечивается за счет уменьшения ее пористости [8].

Так, в исследовании Seeman и соавт. [9], включившем 247 постменопаузальных женщин, 12-месячная терапия алендронатом и плацебо сопровождалась прогрессированием пористости, в то время как при лечении деносумабом пористость значительно уменьшалась (рис. 1).

Клиническая эффективность и безопасность деносумаба были продемонстрированы в широкомасштабных исследованиях III фазы FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months), DEFEND (Denosumab Fortifies Bone Density, DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus Alendronate), STAND (Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab), ADAMO (Study to Compare the Efficacy and Safety of Denosumab Versus Placebo in Males With Osteoporosis).

В исследовании STAND оценивали влияние деносумаба на МПК у пациенток, ранее получавших алендронат. В это рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование были включены 504 женщины в постменопаузальном периоде в возрасте 55 лет и старше с МПК по T-критерию от -2,0 до -4,0. Пациенток рандомизировали в соотношении 1:1 для получения деносумаба в дозе 60 мг/6 мес + 1 таблетка плацебо 1 раз в неделю либо продолжения приема алендроната 70 мг 1 раз в неделю + подкожная инъекция плацебо 1 раз в 6 мес. Дополнительно пациентки обеих групп получали кальций 1000 мг/сут и витамин D<sub>3</sub> не менее чем 400 МЕ/сут. Первичной конечной точкой была динамика МПК в бедренной кости, вторичными конечными точками – изменение МПК в позвоночнике и предплечье через 12 мес при лечении деносумабом по сравнению с алендронатом. Средний возраст пациенток составлял 68±8 лет, средняя длительность предшествующей терапии алендронатом – 44±33 мес. Через 12 мес

терапии в обеих группах отмечено статистически значимое повышение МПК, однако при лечении деносумабом было зарегистрировано более существенное увеличение минеральной плотности бедренной кости, позвонков и лучевой кости.

Таким образом, у женщин, ранее получавших алендронат, при переходе на терапию деносумабом уровень МПК не только сохраняется, но и достоверно повышается как в сравнении с исходными параметрами, так и в сравнении с алендронатом [11].

В 2-летнем плацебо-контролируемом исследовании DEFEND оценивали влияние деносумаба (60 мг 1 раз в 6 мес) на МПК и биохимические маркеры костного ремоделирования. Участие приняли 332 женщины в менопаузе с остеопенией (T-критерий от -1 до -2,5). Все пациентки были стратифицированы по времени начала менопаузы (до 5 лет включительно, более 5 лет). Помимо основного препарата все женщины получали кальций 1000 мг/сут и разные дозы витамина D<sub>3</sub> в зависимости от исходного уровня 25-гидроксивитамина D в крови. Первичной конечной точкой была динамика МПК позвонков, вторичными конечными точками – динамика минеральной плотности бедренной кости, проксимальной трети предплечья, а также изменения костных маркеров.

Через 2 года лечения деносумабом у всех женщин независимо от длительности менопаузы отмечалось достоверное повышение МПК в поясничном отделе позвоночника на 6,5%, в бедренной кости – на 3,4%, в лучевой кости – на 1,4%.

В то же время в группе плацебо МПК снизилась на 0,6; 1,1; и 2,1% соответственно (p<0,05).

На фоне терапии деносумабом отмечалось выраженное и статистически значимое уменьшение биохимических маркеров костной резорбции.

Уже через месяц после начала терапии концентрации CTx и bALP снизились на 89 и 50% соответственно (p<0,0005) и сохранялись в этих пределах в течение последующих 24 мес. Уровень PINP при лечении деносумабом снизился через 1 мес на 32% (p<0,005), а через 6 мес – на 65-76% (p<0,005). В группе плацебо костные маркеры снижались в пределах 14%. Изменения МПК и биохимических показателей костной резорбции были аналогичными в группах с различной длительностью менопаузы. Побочные эффекты по количеству и типу в группах деносумаба и плацебо были сопоставимы [12].

В 3-летнем многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FREEDOM изучали эффективность деносумаба в снижении

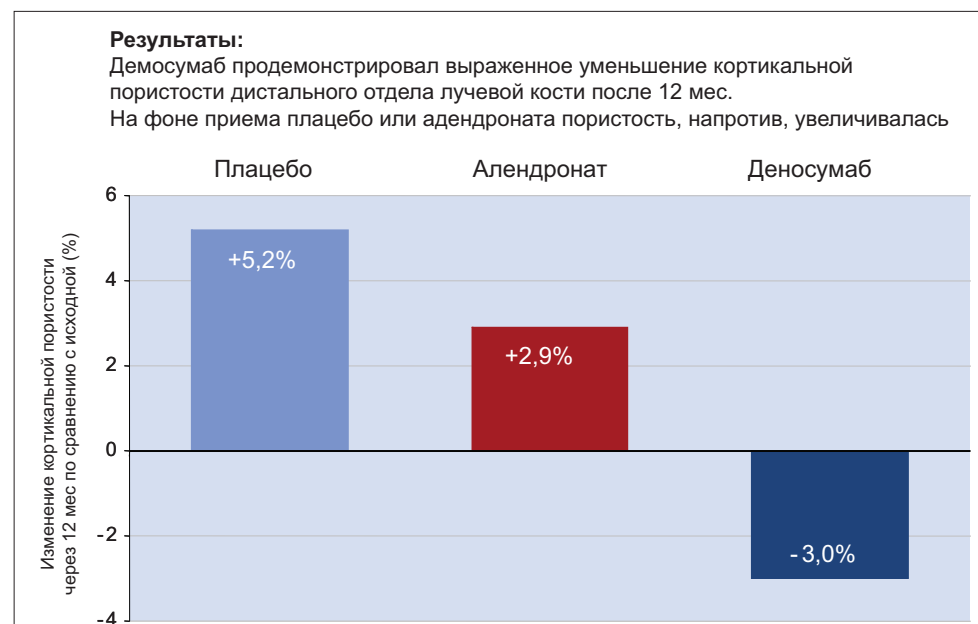


Рис. 1. Транзиторное повышение ППТ после лечения деносумабом ассоциировалось с уменьшением интракортикальной пористости

Продовження на стор. 56.

## Лечение остеопороза: новые возможности и перспективы

Продолжение. Начало на стр. 55.

риска переломов у 7808 постменопаузальных женщин. Деносуаб (60 мг подкожно 1 раз в 6 мес) получали 3902 пациентки, плацебо – 3906 женщин. Пациентки обеих групп дополнительно получали кальций 1000 мг/сут и витамин D<sub>3</sub> 400-800 МЕ/сут. В исследовании включали женщин в возрасте 60-90 лет с низкой МПК, при этом у 23% участниц были переломы позвонков в анамнезе.

После 3 лет лечения деносуабом был зарегистрирован прирост МПК в поясничном отделе позвоночника на 9,2% и в шейке бедра – на 6,0% по сравнению с группой плацебо (p<0,001).

Снижение уровней биохимических показателей костной резорбции к концу 3-го года лечения составило 72% для СТх и 76% для PINP (p<0,001).

На фоне лечения деносуабом достоверное снижение относительного риска переломов по сравнению с плацебо наблюдалось как в центральном, так и в периферическом отделах скелета.

Количество летальных исходов у пациенток с серьезными нежелательными явлениями или прекративших участие в исследовании по причине нежелательных явлений в исследуемых группах достоверно не различалось. Количество инфекционных осложнений, онкологических заболеваний,

кожных реакций в месте введения препарата, гипокальциемии в группах активной терапии и плацебо также было одинаковым [13]. Последний анализ исследования FREEDOM был посвящен оценке влияния деносуаба на параметры лучевой кости и частоту переломов данной локализации. Было продемонстрировано, что деносуаб повышал МПК, содержание минералов в кости (СМК) и полярный момент инерции (ПМИ) во всех оцениваемых отделах лучевой кости, в то время как в группе плацебо все параметры значительно ухудшались (рис. 2) [14].

Важным результатом анализа стало то, что в группе с высоким риском переломов (45% из всех включенных в исследование; пациентки с наличием хотя бы двух из трех факторов: возраст старше 70 лет, Т-критерий в шейке бедра или в поясничном отделе позвоночника < -3,0, вертебральные переломы в анамнезе) деносуаб снижал относительный риск переломов кисти на 40% (рис. 3).

DECIDE – прямое сравнительное исследование двух антирезорбтивных препаратов с разным механизмом действия – показало, что деносуаб повышает МПК позвонков, проксимального отдела бедренной кости и предплечья в большей степени, чем алендронат. Кроме того, большее количество пациенток, получавших деносуаб, отвечали на терапию повышением МПК. На фоне лечения деносуабом происходило более значимое снижение уровня маркеров костной резорбции

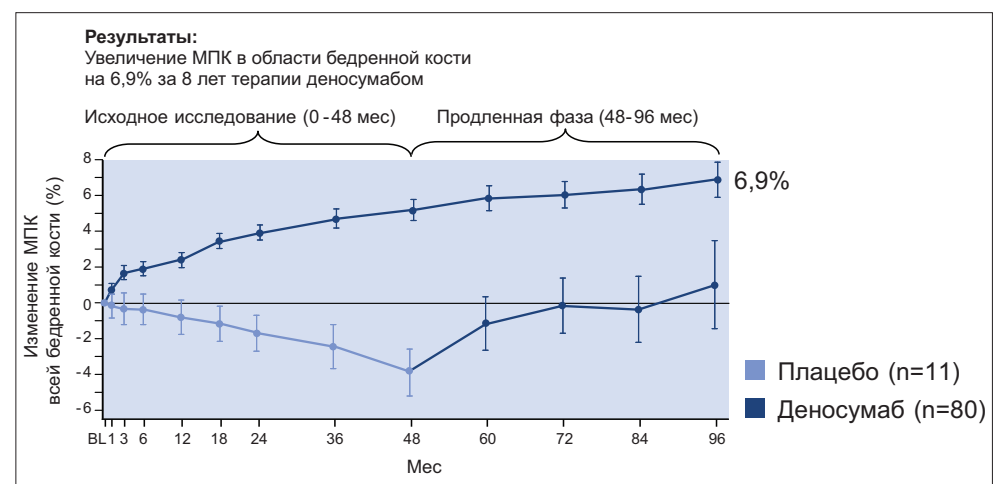


Рис. 4. Динамика МПК бедренной кости в ходе продленного 8-летнего исследования деносуаба в сравнении с плацебо

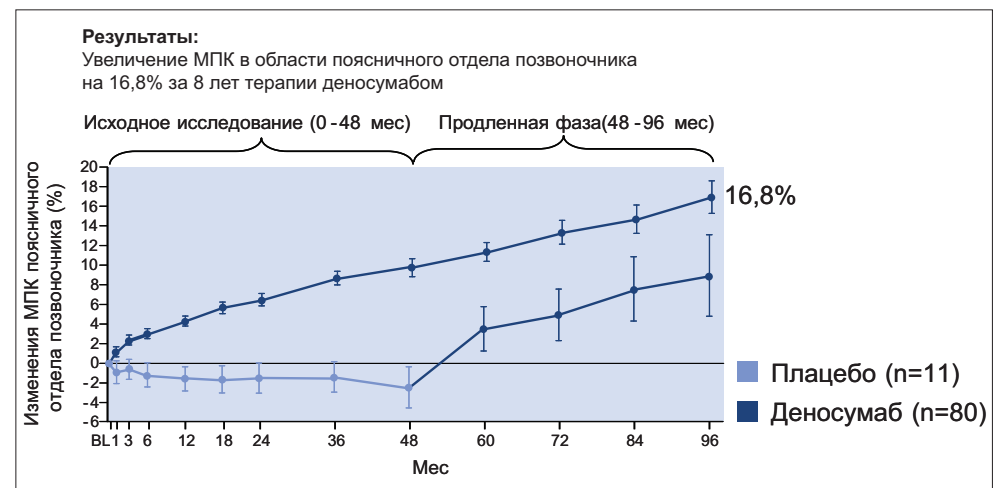


Рис. 5. Динамика МПК позвонков поясничного отдела в ходе продленного 8-летнего исследования деносуаба в сравнении с плацебо

СТх (через 9 мес терапии) и PINP (через 12 мес), причем если максимальное снижение уровня СТх при лечении бисфосфонатом наблюдалось только к третьему месяцу терапии, то при лечении деносуабом – уже через месяц [15].

В рамках продленного клинического наблюдения женщин, включенных в одно из исследований II фазы, была изучена эффективность деносуаба при использовании на протяжении 8 лет. Изначально в исследовании приняли участие 412 женщин в постменопаузе с МПК от -1,8 до -4,0 (поясничный отдел) и/или до -1,8 от -3,5 (бедренная кость). Все пациентки в продленной фазе (после 4 лет) получали деносуаб 60 мг 1 раз в 6 мес. Продленное наблюдение показало, что у постменопаузальных женщин с низкой исходной МПК регулярное применение деносуаба сопровождается увеличением МПК поясничного отдела позвоночника и бедренной кости на 16,8% и 6,9% соответственно (рис. 4, 5) [16].

Таким образом, в клинических исследованиях было доказано, что деносуаб способен снижать риск вертебральных и невертебральных переломов более эффективно, чем алендронат. Будучи препаратом с таргетным механизмом действия, подавляющим костную резорбцию, деносуаб отличался от алендроната более значимым повышением МПК во всех исследованных участках скелета и снижением маркеров костной резорбции. Важно подчеркнуть, что профиль переносимости деносуаба сравним с таковым плацебо. Накопленные на сегодня данные позволяют рассматривать деносуаб как перспективный препарат для лечения постменопаузального остеопороза.

Благоприятный профиль переносимости, отсутствие побочных эффектов

со стороны желудочно-кишечного тракта и удобство применения (1 подкожная инъекция 1 раз в 6 мес) обеспечивают долгосрочную приверженность пациентов к антиостеопоротической терапии и, следовательно, ее максимальную эффективность.

Значимость долгосрочной терапии остеопороза подчеркивается результатами недавно проведенного мета-анализа масштабных рандомизированных контролируемых исследований препаратов с доказанной способностью снижать риск переломов, который показал, что эффективная антиостеопоротическая терапия снижает общую смертность независимо от возраста и наличия вертебральных или периферических переломов в анамнезе [18].

### Литература

1. International Osteoporosis Foundations: <http://www.iofbonehealth.org/epidemiology>
2. Kanis J.A. et al. Osteoporosis Int 2008; 19(4): 385-397.
3. Freemantle N. et al. Osteoporosis Int 2012. Jul 26.
4. World Health Organization. Adherence to longterm therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
5. Emkey R., Trial in Osteoporosis. Curr Med Res Opin 2005; 21:1895-903.
6. Hadji P., et al. Women Abstr. Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Osteoporosis Int 2006; 17(Suppl. 1).
7. Ominsky Michael S. et al. Bone Volume 49, Issue 2, August 2011, Pages 162c173.
8. Seeman E. et al. J Bone Miner Res. 2010 Aug; 25(8):1886-94. doi: 10.1002/jbmr.81.
9. Seeman E. et al. JBMR 2011; 26(Suppl 1): S22 (#1064).
10. Zebaze R.M. et al. Lancet 2010; 375(9727): 1729-36.
11. Kendler D. et al. J Bone Miner Res. 2010; 25: 72-81.
12. Bone H. et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 2149-57.
13. Eastell R. et al. J Bone Miner Res. 2011; 26: 530-7.
14. Simon J.A., Recknor C., Muschitz C. et al. Menopause 2012; Sep 24 [Epub ahead of print].
15. Brown J. al. J Bone Miner Res. 2009 Jan; 24(1):153-61.
16. McClung M.R. et al. JBMR 2011; 26(Suppl 1): S20 (#1061).
17. Freemantle N. Osteoporosis Int. 2012 Jul 26.
18. Grey A., Bolland M. Osteoporosis Int. 2012 Oct 18.

Подготовил Алексей Терещенко

Статья опубликована при поддержке  
ООО «ГлаксосмитКляйн  
Фармасьютикалс Украина»

PRLA/10/4A/06.12.2012/6830

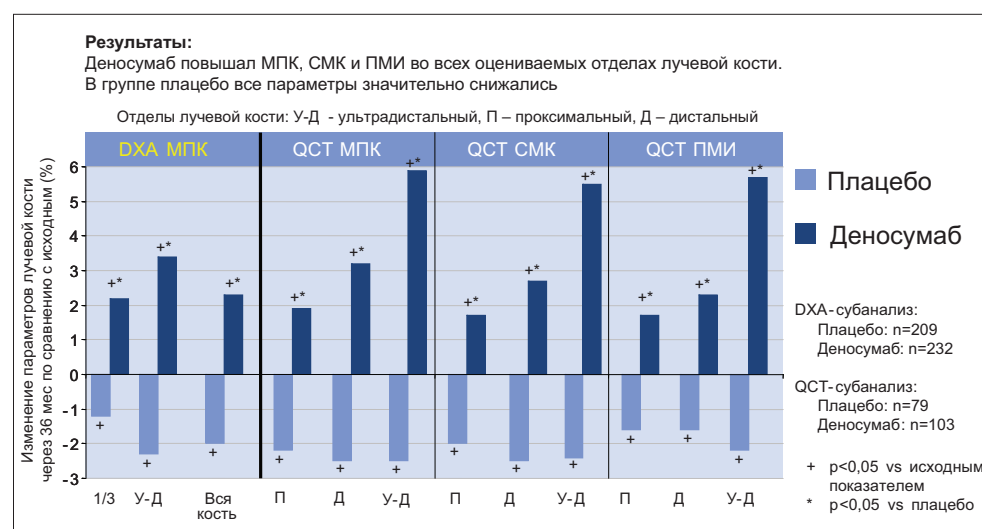


Рис. 2. Исследование FREEDOM: лучевая кость

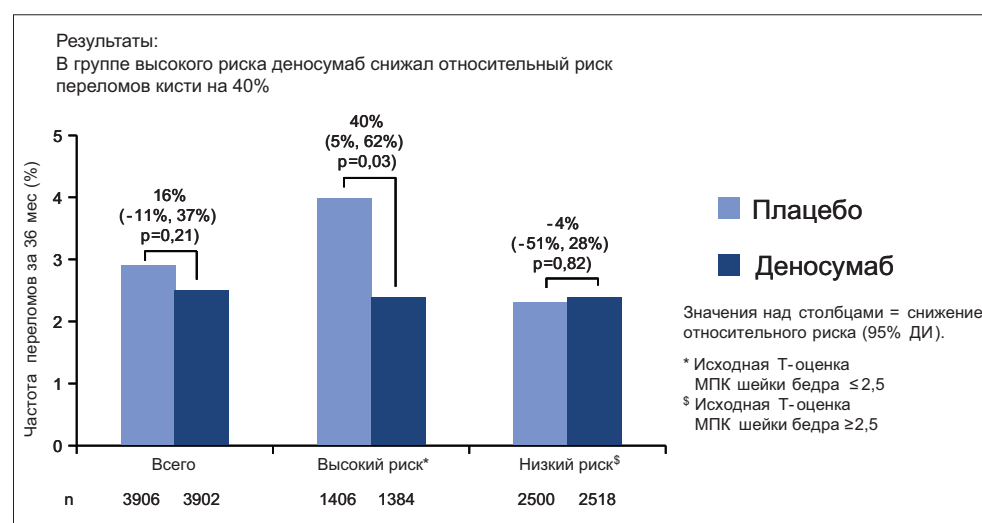


Рис. 3. Исследование FREEDOM: лучевая кость