

Пролиа™ (деносумаб) — инновационная терапия остеопороза

В 1980-х годах для лечения остеопороза было предложено использовать натрия фторид. Это предложение основывалось на представлении об остеопорозе как заболевании, проявляющемся скорее снижением массы костной ткани, чем изменением ее прочности. Отсутствие существенного влияния препаратов фтора на риск переломов, несмотря на значительное увеличение минеральной плотности кости (МПК) [1], было вполне закономерным. Дальнейший поиск был сфокусирован на создании препаратов, которые не только обеспечивают повышение МПК, но и влияют на костное ремоделирование. Следует подчеркнуть, что костное ремоделирование является очень важным физиологическим процессом, который поддерживает нормальную костную массу, обеспечивает восстановление микроповреждений кости и принимает участие в регуляции системного кальциевого гомеостаза [2]. Большой интерес вызывают лекарственные средства, которые могут обеспечивать положительный баланс костного ремоделирования за счет подавления резорбции костной ткани, стимулирования формирования кости или модулирования частоты активации единиц костного ремоделирования [2]. В этом обзоре проанализированы основные свойства, антирезорбтивные эффекты, возможности клинического применения, а также доказательная база эффективности и безопасности одного из таких препаратов – деносумаба, инновационного средства, рекомендованного для лечения остеопороза.

Даже у здоровых взрослых лиц, у которых процессы резорбции и формирования костной ткани уравновешены, каждый цикл ремоделирования приводит к некоторому снижению костной массы в связи с небольшой разницей между количеством резорбируемой и новообразованной кости [3]. Общая величина потери костной массы четко коррелирует с частотой активации костного ремоделирования, которая определяется количеством новых единиц костного ремоделирования на единицу костной поверхности за единицу времени. Повышенная частота активации имеет место при многих метаболических заболеваниях костей, в том числе при постменопаузальном остеопорозе, что приводит к более быстрой потере костной массы [3]. Важно также отметить, что от ремоделирования костной ткани зависят и детерминанты ее прочности, например МПК [4]. Поэтому посредством воздействия на процессы костного ремоделирования можно оказывать значимое влияние на устойчивость кости к переломам [5].

Открытие пути лиганд RANK/ОПГ/RANK стало краеугольным камнем в понимании процессов физиологического ремоделирования, при котором соблюдается баланс между резорбцией и формированием кости, а также механизмов нарушения этого баланса при целом ряде заболеваний, включая остеопороз, ревматоидный артрит, болезнь Педжета и метастатическое поражение костей (RANKL – лиганд рецептора активатора фактора транскрипции каппа В – NF-κB; OPG – остеопротегерин; RANK – рецептор активатора NF-κB) [6]. Это открытие способствовало созданию принципиально новых лекарственных препаратов, влияющих на этот путь, в частности, деносумаба.

Деносумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные специфические антитела (иммуноглобулин IgG) к лиганду RANK, который продуцируется остеобластами. Деносумаб, блокируя лиганд RANK, предотвращает их связывание с RANK-рецепторами остеокластов, тем самым подавляя образование, активность и жизнеспособность этих клеток. Результатом этого является угнетение резорбции костной ткани. Иными словами, деносумаб имитирует эффект остеопротегерина – физиологического фактора, препятствующего связыванию лиганда RANK с его рецептором – RANK и подавляющего таким образом костную резорбцию [7].

Идеальные свойства препарата для лечения остеопороза

Идеальной характеристикой препарата для лечения остеопороза может быть возможность регуляции процесса ремоделирования костной ткани в отношении стимуляции образования костной ткани или подавления ее резорбции. Тонкий баланс между этими двумя процессами регулируется множеством факторов путем влияния на дифференцировку остеобластов и их активность. Однако конечным путем, берущим начало от остеобластов и контролирующим остеокластогенез и активность остеокластов, является конкурентное связывание лиганда RANK и ОПГ с RANK-рецепторами остеокластов [8].

Деносумаб подавляет конечное звено каскада взаимодействий (остеокластогенез) путем избирательного подавления связывания лиганда RANK с его рецептором (рис.) [9].

Дополнительными благоприятными свойствами препарата для лечения остеопороза являются быстрое начало действия, длительность действия, приверженность терапии и соблюдение режима приема пациентами, документально подтвержденное повышение прочности костей и благоприятный профиль безопасности [9].

Эффективность деносумаба подтверждена клиническими исследованиями

Эффективность деносумаба при постменопаузальном остеопорозе и его профиль безопасности показаны в клинических исследованиях III фазы (табл. 1). Наиболее крупным на сегодняшний день исследованием III фазы по изучению деносумаба является FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in

Osteoporosis every 6 Months) [10]. В этом международном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы оценивали эффективность и безопасность деносумаба, применяемого с целью предотвращения переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Участницы исследования (n=7868) были рандомизированы на две группы, одна из которых получала деносумаб 60 мг, а вторая – плацебо. Деносумаб и плацебо вводили подкожно каждые 6 мес в течение 3 лет. Первичной конечной точкой исследования была частота переломов позвонков. Вторичные конечные точки включали переломы бедра, невертебральные переломы в целом, а также изменение МПК и уровней маркеров костного ремоделирования.

Применение деносумаба подкожно дважды в год в течение 36 мес обеспечило значительное снижение риска вертебральных и невертебральных переломов, а также переломов бедра на 68, 20 и 40% соответственно.

Также терапия деносумабом привела к увеличению МПК поясничного отдела более чем на 9% и МПК бедра на 6%. Применение деносумаба сопровождалось снижением костной резорбции на 86% через 1 мес терапии и на 72% через 36 мес лечения. Не было достоверной разницы между группами по частоте онкологических и инфекционных заболеваний в целом, а также серьезных и оппортунистических инфекций в частности.

В еще одном многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs alEndronate), в котором оценивали влияние деносумаба и алендроната на МПК и биохимические маркеры костной резорбции у женщин в постменопаузе с

исходно низкой костной массой [12]. В исследовании приняли участие 1189 женщин в постменопаузе с показателем по Т-критерию -2 балла и ниже. Участницы были рандомизированы в 4 группы для получения деносумаба в дозе 60 мг подкожно каждые 6 мес, плацебо подкожно каждые 6 мес, алендроната в дозе 70 мг каждую неделю перорально, плацебо еженедельно перорально. Первичной конечной точкой исследования было изменение общего показателя МПК бедра, нижнего поясничного отдела позвоночника, шеи и дистального отдела лучевой кости от исходных значений. Вторичные конечные точки включали динамику маркеров костной резорбции и безопасность терапии. Лечение с помощью деносумаба привело к достоверно более выраженному увеличению МПК всех анализируемых участков скелета и к более быстрому снижению маркеров костной резорбции по сравнению с приемом алендроната. Профиль безопасности был сходным у деносумаба и алендроната. Не было различий между группами по частоте инфекционных осложнений и злокачественных новообразований. Таким образом, исследование DECIDE стало первой работой, продемонстрировавшей, что деносумаб обеспечивает значительно больший прирост МПК во всех оцениваемых участках скелета по сравнению с алендронатом.

В мультицентровом международном рандомизированном двойном слепом исследовании STAND (Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab) изучали эффект смены терапии с алендроната на деносумаб [13]. В исследование были включены 504 женщины в постменопаузе возрастом 55 лет и старше с показателями МПК по Т-критерию от -2 до -4 баллов, которые ранее принимали алендронат. При переходе на деносумаб через 12 мес терапии отмечалось увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости и в дистальном отделе лучевой кости, по сравнению с пациентками, продолжавшими терапию алендронатом. Кроме того, прием деносумаба привел к более выраженному снижению маркеров костной резорбции по сравнению с алендронатом.

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. Клинические исследования III фазы

Исследование	Описание	Первичная конечная точка	Количество пациентов	Результаты эффективности	Профиль безопасности
FREEDOM [10]	Деносумаб vs плацебо Лечение ПМО	Уменьшение количества новых переломов позвонков через 36 мес	7868 женщин в постменопаузе с остеопорозом	Деносумаб уменьшал риск переломов позвонков и внепозвоночных переломов	Сопоставимые с плацебо побочные эффекты
DEFEND [11]	Деносумаб vs плацебо Профилактика ПМО	Изменение МП поясничных позвонков через 24 мес	332 женщины в постменопаузе с остеопенией	Деносумаб повышал МПК по сравнению с плацебо	Сопоставимые с плацебо побочные эффекты, кроме инфекций
DECIDE [12]	Прямое сравнение деносумаба и алендроната	Изменение МП бедра через 12 мес	1189 женщин в постменопаузе с низкой МПК	Более выраженное повышение МПК во всех оцениваемых участках в группе деносумаба	Схожая частота побочных эффектов в обеих группах
STAND [13]	Переход с алендроната на деносумаб	Изменение МП бедра через 12 мес	504 женщины в постменопаузе с остеопорозом и остеопенией	Повышение МПК при переходе на деносумаб	Схожая частота побочных эффектов в обеих группах

Пролюа™ (деносумаб) — інноваційна терапія остеопороза

Продолжение. Начало на стр. 3.

Деносумаб имеет принципиально отличный от бисфосфонатов механизм действия

Хотя деносумаб и бисфосфонаты являются препаратами антикатаболической терапии остеопороза, механизм их действия и результаты применения существенно различаются (табл. 2)

деносумаб, вероятно, уменьшает общее количество новых единиц ремоделирования за единицу времени путем ингибирования остеокластогенеза, в результате чего снижается суммарная скорость ремоделирования. Эта теория может объяснить более выраженное снижение маркеров костной резорбции при

чем достигнут матрикса, содержащего бисфосфонаты. Только на данном этапе начинает проявляться эффект бисфосфонатов, что и может объяснить наблюдаемую задержку в снижении уровней маркеров костной резорбции и увеличении МПК. Это также объясняет меньший размер и количество полостей резорбции при применении деносумаба [17].

Характеристика	Бисфосфонаты	Деносумаб
Мишени в организме	Селективное связывание с кристаллами гидроксиапатита костной ткани	Селективное связывание с лигандом RANK
Распределение	Поверхность костной ткани	Циркуляция в крови и внеклеточной жидкости
Основные клеточные мишени кости	Зрелые остеокласты	Предшественники остеокластов и зрелые остеокласты
Механизм действия	Подавление резорбтивной функции и выживания остеокластов путем подавления внутриклеточных сигнальных путей	Предотвращает образование, функционирование и выживание остеокластов
Способ применения	Перорально или в/в, ежедневно, еженедельно или ежемесячно (per os), ежеквартально или ежегодно (в/в)	Подкожно (60 мг 1 раз в 6 мес)
Ингибирование костной резорбции (СТХ в плазме)	<ul style="list-style-type: none"> Деносумаб уменьшает резорбцию костной ткани в большей степени, чем алендронат, как показано в исследовании DECIDE [12] Деносумаб вызывает значительно больший прирост МПК во всех измеряемых участках скелета по сравнению с алендронатом [12] 	
Продолжительность действия и обратимость эффекта	Зависит от типа бисфосфоната и продолжительности лечения. Медленное окончание действия	Полностью обратимое и относительно более быстрое окончание действия

Деносумаб обеспечивает более быстрое и более выраженное подавление ремоделирования костной ткани и более существенное увеличение МПК во всех исследуемых участках скелета в популяции женщин в постменопаузе в сравнении с алендронатом [12, 13]. Уровни маркеров резорбции кости, например, сывороточного С-телопептида коллагена I типа, являющегося независимым предиктором риска переломов [15], максимально снижались уже в первую неделю терапии деносумабом, в то время как в группе алендроната их максимальное снижение происходило только на третий месяц терапии и при этом было менее выраженным [12]. Уровень маркеров формирования костной ткани, например, N-терминального пропептида проколлагена I типа, был сопоставимым в группах деносумаба и алендроната [12].

Чрезвычайно важными являются отличия механизмов действия деносумаба и бисфосфонатов на тканевом и клеточном уровнях [9]. На тканевом уровне

терапии деносумабом по сравнению с алендронатом [12]. Это также объясняет более выраженный рост МПК и уменьшение количества новых полостей костной резорбции при использовании деносумаба по сравнению с алендронатом. Недавние гистоморфометрические исследования биоптатов кости свидетельствуют об уменьшении узурации поверхности кости при переходе с терапии алендронатом на деносумаб по сравнению с продолжением терапии алендронатом [16].

Что касается клеточного уровня, то быстрое связывание деносумаба с лигандом RANK позволяет получить быстрый антирезорбтивный ответ. Напротив, бисфосфонаты должны быть сначала включены в костный матрикс до их поглощения остеокластами, что замедляет их антирезорбтивный эффект, а также не позволяет достичь равномерного распределения по всему скелету. Остеокласты успевают резорбировать значительное количество костной ткани, прежде

Влияние деносумаба на компактное вещество кости и прочность кости

Впечатляющей особенностью этого препарата является его положительное влияние на компактное вещество кости [11, 18, 19]. Влияние других групп антирезорбтивных препаратов (бисфосфонаты, гормоны паращитовидных желез) на компактное вещество кости было весьма скромным или же не проявлялось вовсе [8, 20, 21]. Исследования с прямым сравнением алендроната и деносумаба показали более выраженное увеличение МПК, компактного вещества кости при использовании деносумаба [12, 13, 15]. Результатом этого, по всей видимости, является сокращение частоты невертебральных переломов (на 20-30%) при применении деносумаба по сравнению с традиционными препаратами для лечения остеопороза [22, 23].

Обсуждение профиля безопасности

Имеет место дискуссия относительно риска развития нежелательных явлений (НЯ) при применении деносумаба. Высказывались опасения относительно потенциального воздействия препарата на другие органы и системы ввиду участия лиганда RANK в других физиологических процессах, например в функционировании иммунной системы [9].

В большинстве опубликованных клинических испытаний с деносумабом общая частота НЯ и частота серьезных НЯ были сопоставимы с плацебо и алендронатом [10, 15, 24-26]. Только в двух исследованиях сообщилось о некотором увеличении частоты кожной сыпи и госпитализаций, связанных с инфекциями, в группе деносумаба по сравнению с плацебо в течение 24 мес лечения [11, 27]. Однако особенности сыпи не указывали на то, что это может быть лекарственная реакция, в большинстве случаев она была локализованной. Что касается инфекций, то они протекали без каких-либо особенностей, были преимущественно внебольничными и хорошо отвечали на стандартную антибактериальную терапию. Стоит отметить, что общая частота инфекций была сходной при применении деносумаба и плацебо. С другой стороны, в двух исследованиях с участием пациентов высокого риска инфицирования (женщины с раком молочной железы и пациенты с ревматоидным артритом) частота инфекций в целом и инфекций, потребовавших госпитализации, была сопоставима в группах деносумаба и плацебо [28, 29].

В исследованиях DECIDE [12], STAND [13] и FREEDOM [10], которые на сегодняшний день являются крупнейшими клиническими исследованиями по этому препарату, не было существенных различий по общей частоте НЯ или серьезных НЯ между пациентами, получавшими деносумаб, плацебо либо алендронат.

Ни в одном из исследований, опубликованных на сегодняшний день, не сообщалось об увеличении заболеваемости злокачественными новообразованиями, как и нет сообщений о случаях некроза челюсти при применении деносумаба для лечения остеопороза (редкие случаи этого осложнения были документированы только у онкологических больных с метастазами в костях) [30, 31].

Выводы

Деносумаб — инновационный препарат, представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела против лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа В (RANKL) — ключевого регулятора костной резорбции остеокластами. Деносумаб в настоящее время одобрен для лечения постменопаузального остеопороза, который ассоциируется с повышенным риском переломов согласно результатам основных исследований по профилактике переломов [9].

Широкое внедрение деносумаба в клиническую практику может стать настоящим прорывом в лечении остеопороза. Это первый препарат, который избирательно и полностью блокирует сигнальный путь костной резорбции. Это действительно инновация, поскольку впервые антитела используются для лечения остеопороза [9].

Фармакодинамический профиль деносумаба в сочетании с его благоприятным воздействием на гомеостаз костной ткани и доказанной эффективностью в профилактике переломов позволяют рассматривать его как новый выбор для лечения остеопороза. Быстрое, устойчивое и в то же время обратимое подавление костной резорбции остеокластами, документированное увеличение МПК и снижение риска переломов во всех отделах скелета, хороший ответ при повторном назначении после перерыва, приемлемый профиль безопасности и простой режим применения — важные свойства деносумаба, обеспечивающие перспективы широкого клинического применения [9].

Литература

- Riggs B.L. et al. N Engl J Med 1990; 322: 802-9.
- Riggs B.L., Parfitt A.M. J Bone Miner Res 2005; 20: 177-88.
- Compston J.E. et al. J Bone Miner Res 2007; 22: 1031-6.
- Seeman E., Delmas P.D. N Engl J Med 2006; 354(21): 2250-61.
- Ominsky M.S. et al. J Bone Miner Res 2010; 25(5): 948-59.
- Kearns A.E. et al. Endocr Rev 2008; 29(2): 155-92.
- Lewiecki E.M. Maturitas 2010; 66(2): 182-6.
- Miller P.D. Curr Osteoporos Rep 2009; 7: 18-22.
- Charopoulos I. et al. Expert Opin. Drug Saf. (2011) 10(2): 205-217.
- Cummings S.R. et al. N Engl J Med 2009; 361: 756-65.
- Bone H.G. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2149-57.
- Brown J.P. et al. J Bone Miner Res 2009; 24: 153-61.
- Kendler D.L. et al. J Bone Miner Res 2010; 25: 72-81.
- Roland Baron et al. Bone 48 (2011) 677-692.
- Seem E. et al. J Bone Miner Res 2010; 25(8): 1886-94.
- Garnero P. et al. J Bone Miner Res 2000; 15: 1526-36.
- Reid I. et al. J Bone Miner Res 2009; 24 (Suppl 1): S9.
- McClung M.R. et al. N Engl J Med 2006; 354: 821-31.
- Miller P.D. et al. Bone 2008; 43: 222-9.
- Harris S.T. et al. JAMA 1999; 282: 1344-52.
- McClung M. et al. Ann Intern Med 1998; 128: 253-61.
- Delmas P.D. Lancet 2002; 359: 2018-26.
- Bruyere O. et al. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3076-81.
- Bekker P.J. et al. J Bone Miner Res 2004; 19: 1059-66.
- McClung M.R. et al. N Engl J Med 2006; 354: 821-31.
- Beck T.J. et al. J Clin Densitom 2008; 11: 351-9.
- Lewiecki E.M. et al. J Bone Miner Res 2007; 22: 1832-41.
- Cohen S.B. et al. Arthritis Rheum 2008; 58: 1299-309.
- Lipton A. et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4431-7.
- Henry D. et al. Eur J Cancer Suppl 2009; 7(3): 9.
- Stopeck A. et al. Eur J Cancer Suppl 2009; 7(3): 2-3.

Підготував Вячеслав Килимчук

PRLA/10/UA/06.12.2012/6831

Статья подготовлена при поддержке ООО «ГласкоСмитКляйн Фармасьютикалс».

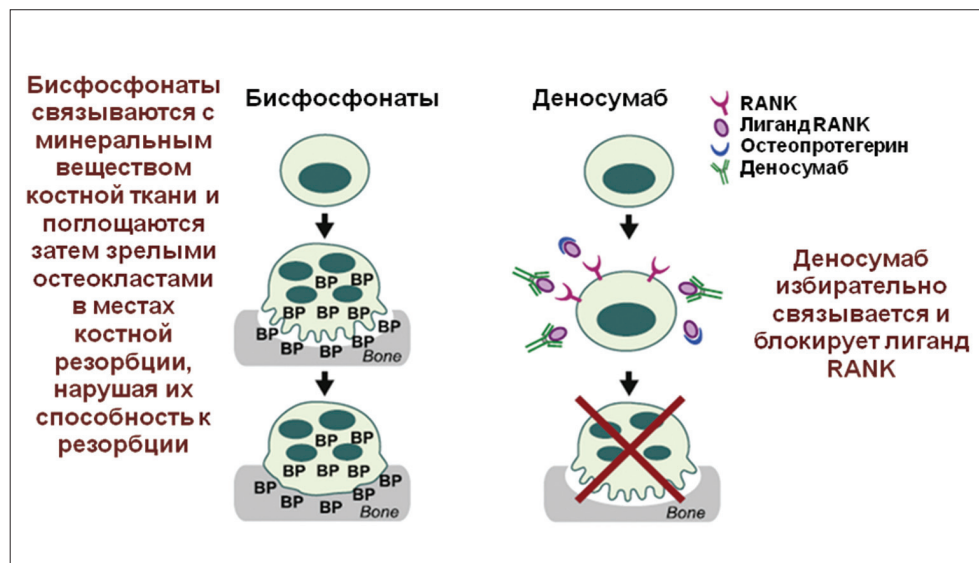


Рис. Подавление остеокластов деносумабом и бисфосфонатами [14]