

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Инновационные подходы к лечению вертебральных переломов у пациентов с остеопорозом: ингибитор RANKL деносумаб

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением массы кости в единице объема и нарушениями микроархитектоники костной ткани, которая приводит к повышению хрупкости костей и риска их переломов. ОП, как известно, является «молчаливой болезнью» и развивается асимптомно до тех пор, пока не появляются переломы. Частота переломов позвонков повышается вскоре после менопаузы и продолжает нарастать с возрастом. Если диагностика переломов предплечья, шейки бедра или другого участка периферического скелета затруднений не вызывает, то переломы позвонков, вызванные остеопорозом, часто вовремя не диагностируются, а следовательно, и не лечатся [5]. Остеопоротические переломы чаще наблюдаются в костях с низкой минеральной плотностью и случаются при минимальном уровне травмы [12]. Понятие «перелом минимальной травмы» включает перелом, который возник спонтанно или во время кашля, чихании, резком движении или при падении с высоты не выше собственного роста, а также компрессионные переломы позвонков, выявленные на рентгенограмме независимо от клинических проявлений [15]. То есть, энергия нанесенной или вызванной травмы не отвечает уровню клинических последствий, в данном случае – перелому. Клиническая и социальная значимость ОП определяется переломами костей скелета, в том числе позвонков. Известно, что у каждой второй женщины в возрасте 50 лет и старше в ее дальнейшей жизни может случиться какой-либо перелом, и его риск увеличивается с возрастом. Вероятность перелома позвонков у женщины 50 лет составляет 25% [15]. Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что при переломах позвонков риск дальнейших переломов костей любых локализаций повышается в 2,8 раза [12, 18], а риск переломов позвонков – в 5,4 раза [15]. Следовательно, каждый перелом ассоциируется с существенным повышением риска возникновения новых переломов,

а переломы шейки бедренной кости повышают вероятность летальных последствий в 2 раза [11]. Главной целью при лечении ОП является предупреждение образования переломов, которое обеспечивается с помощью улучшения качества костной ткани, повышения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и профилактики падений [3, 4]. В этом контексте важной целью ранней диагностики и лечения ОП является предупреждение первого остеопоротического перелома и, таким образом, профилактики «остеопоротического каскада» [11, 18]. На рисунке схематически представлены факторы, которые определяют каскад позвоночных переломов. Состояние костной ткани, ее прочность и качество выступают при этом важными и независимыми факторами.

Тела позвонков способны постепенно накапливать микропереломы в виде так называемых «ползучих деформаций», что обычно не проявляется яркой клинической симптоматикой. Это связано с центральным (аксиальным) расположением позвоночного столба, особенностями костной структуры тел позвонков, постоянной и разнообразной по характеру функциональной нагрузкой на позвоночник. При этом тела позвонков поддаются характерным деформациям, объем которых при снижении минеральной плотности кости увеличивается. Поэтому именно позвоночник при ОП является одним из самых частых объектов патологических изменений [9].

Ведущим симптомом в клинике ОП позвоночника является боль в спине, вызванная компрессией позвонка или повторными микропереломами. Боль как у женщин, так и у мужчин сопровождается уменьшением физической активности, социальными ограничениями, эмоциональными нарушениями, что значительно снижает качество жизни пациентов и их работоспособность [7, 14].

В отличие от остеопоротических переломов других локализаций большинство переломов позвоночника происходит

не при падении, а в результате компрессионной нагрузки, которая возникает, например, при поднятии груза, изменении положения тела или случайно. Вместе с тем микропереломы могут происходить и при обычной ежедневной активности. Интересно, что переломы позвонков, которые возникают в первые 15-20 лет после наступления менопаузы, часто представляют собой компрессию высокой степени или коллапс с сильным болевым синдромом; в то же время переломы после 75 лет происходят постепенно и не всегда сопровождаются болью. При этом в процесс может быть вовлечено несколько позвонков – каскад. Этот вариант течения ОП позвоночника проявляется снижением роста и деформацией спины [3, 5].

Хроническая боль при ОП позвоночника обусловлена несколькими причинами. Так, одной из них служит постепенное снижение высоты тел позвонков (вертебральный коллапс), боль возникает из-за компенсаторного увеличения поясничного лордоза. В то же время множественные деформации позвонков вызывают механическое сдавливание связочно-мышечного аппарата. Кроме того, если деформация локализуется в области грудного отдела позвоночника, это ведет к развитию выраженного грудного кифоза, следствием которого является увеличение давления на ребра и межverteбральные суставные поверхности, что обуславливает вторичные дегенеративные изменения в позвоночнике и боль.

Обычно первые деформации и переломы при ОП развиваются в X-XII грудном и I-II поясничном позвонках. Это связано с тем, что на стыке грудного и поясничного отделов ход позвоночника имеет угол. Сила притяжения, направленная в вертикальном направлении, в первую очередь именно в этом отделе способствует «сминанию» тел позвонков, часто приводя к клиновидным деформациям. Со временем, если костная ткань позвонков не укрепляется, а условия, способствующие деформации, сохраняются, возникают новые переломы. При этом, как правило, добавляются переломы вышележащих позвонков, однако шейный и верхнегрудной отделы позвоночника вовлекаются крайне редко. При таких условиях формируется типичная остеопоротическая деформация позвоночника – «вдовий горб».

Если перелом был недавно, может отмечаться локальная болезненность тела позвонка. Очень важным признаком ОП позвоночника, позволяющим отличить его от других заболеваний, является отсутствие симптомов выпадения: двигательных и чувствительных нарушений [7]. Если они регистрируются у пациента с болью в спине и компрессией позвонка, нужно исключить метастазы, опухоль, туберкулез, остеомиелит и др.

Тактика ведения пациентов с ОП позвоночника зависит от стадии заболевания. Если деформация или переломы позвонков еще не развились, у пациента отсутствуют клинические проявления заболевания, то диагноз можно поставить только при денситометрическом исследовании позвоночника. Основной целью лечения этого варианта заболевания

является предупреждение дальнейшей потери костной ткани и переломов. В случае сформированной деформации позвонков или перелома пациента в первую очередь тревожит боль. При этом иммобилизация, сопровождающая его первые недели после острой компрессии позвонка, способствует еще большей потере костной ткани и нарушениям микроархитектоники кости, а следовательно – увеличивает риск повторных переломов [5]. Поэтому лечение острого перелома позвонка должно быть направлено на снятие боли, повышение мобильности пациента, улучшение осанки и предупреждение дальнейшей потери костной ткани и повторных переломов.

Эффективное медикаментозное лечение ОП и предупреждение переломов связано с доказательной медициной и охватывает применение препаратов первой и второй линии. Патогенетическая терапия ОП включает как препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты), так и преимущественно усиливающие костеобразование (паратиреоидный гормон), и средства с многоплановым влиянием на костную ткань (стронция ранелат, витамин D и его активные метаболиты). В клинических исследованиях было показано, что все эти препараты в той или иной степени уменьшают выраженность боли в спине при ОП, однако этот патогенетический эффект у большинства препаратов проявляется при длительном лечении [9].

В 2012 году на рынке Украины появился препарат для лечения ОП с уникальным, таргетным механизмом действия. Деносумаб является принципиально новым антирезорбтивным лекарственным средством, которое обладает прямым влиянием на ключевую систему RANK/RANKL/OPG, регулирующую костное ремоделирование [1, 10]. Деносумаб – это полностью человеческое моноклональное антитело (изотипы иммуноглобулина IgG) к RANKL, механизм действия которого заключается в связывании с RANKL и предотвращении взаимодействия RANK/RANKL [2, 8].

Цитокиновая система RANK/RANKL/OPG играет важную роль в регуляции процессов костного ремоделирования. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза ОП: остеокластогенеза и регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в локальное ремоделирование кости [6]. Регуляция остеокластогенеза осуществляется в основном с помощью двух цитокинов: лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В (NF-κB) – RANKL и остеопротегерина (OPG). Повышение экспрессии RANKL прямо ведет к повышению резорбции и потере костной ткани. RANKL продуцируют клетки остеобластического ряда и активированные Т-лимфоциты. Его специфический рецептор RANK расположен на поверхности мембраны остеокласта, дендритных, гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Увеличение концентрации RANKL и его взаимодействия с RANK приводит к каскадным геномным трансформациям в костно-мозговых



Рис. Динамическая система факторов, которые влияют на возникновение каскада вертебральных переломов [11]

Продолжение на стр. 26.

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор,
клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Инновационные подходы к лечению вертебральных переломов у пациентов с остеопорозом: ингибитор RANKL деносуаб

Продолжение. Начало на стр. 25.

предшественниках остеокласта, которые превращаются последовательно в преостеокласты, потом в зрелый активный многоядерный остеокласт, который осуществляет резорбцию костной ткани. Результатом взаимодействия OPG-RANKL в костной ткани является блокада дифференцирования остеокласта из их предшественников и, таким образом, торможения костной резорбции [1, 21].

Результатом разработки новой концепции — синтеза таргетного препарата для лечения постменопаузального ОП — стал синтез специфического, высокоаффинного человеческого моноклонального антитела с высокой степенью аффинности к лигандам рецептора активатора NF-κB (RANKL). Деносуаб — эффективный ингибитор костной резорбции. Связывая RANKL подобно OPG, деносуаб предотвращает взаимодействие RANK и RANKL, снижая, таким образом, активность, жизнеспособность остеокластов и их дифференцировку, подавляя в целом костную резорбцию [2].

Наиболее крупное международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, получившее название FREEDOM, было направлено на оценку эффективности и безопасности деносуаба для предотвращения переломов у 7868 женщин с постменопаузальным ОП. Пациентки получали 60 мг деносуаба (3933 чел.) или плацебо (3935 чел.) подкожно каждые 6 мес на протяжении трех лет. В исследовании участвовали женщины в возрасте 60–90 лет с T-показателем поясничного отдела или бедра, составляющим от -2,5 до -4,0. Средний возраст женщин составил 72,3 года. Средняя МПКТ поясничного отдела отвечала ОП и представляла -2,8 (T-критерий). 23,4% женщин имели переломы позвонков к началу исследования [13, 19]. Первичной конечной точкой исследования была частота возникновения нового перелома позвонка. Вторичной конечной точкой считались вероятности переломов костей периферического скелета и перелом бедра. Данные относительно переломов позвонков верифицировали с учетом рентгенограмм, сделанных в начале исследования и хотя бы один раз после. Введение деносуаба подкожно дважды в год на протяжении трех лет значительно снижало риск позвоночных, невертебральных переломов и переломов бедра. Снижение риска позвоночных переломов было приблизительно равным в первый и следующие годы применения препарата, который указывает на наличие антифрактурного эффекта. В целом за три года деносуаб снизил относительный риск переломов позвонков на 68%, невертебральных — на 20%, переломов бедра — на 40% по сравнению с группой плацебо. Терапия деносуабом на протяжении 36 мес сопровождалась увеличением минеральной плотности позвонков поясничного отдела на 9,2%, минеральной плотности бедренной кости — на 6,0%.

В сравнении с группой плацебо на фоне лечения деносуабом отмечено

существенное снижение уровня маркера костной резорбции СТХ (С-телопептида) на 86% через месяц после инъекции и на 72% — перед повторной инъекцией (через 6 мес лечения). Уровень маркера костного формирования PINP (N-терминальный пропептид проколлагена I типа) снизился на 18, 50 и 76% соответственно относительно показателей группы плацебо.

В целом у пациентов, которые принимали деносуаб и плацебо, количество нежелательных побочных реакций, а также случаев прекращения исследования из-за нежелательных реакций было приблизительно равным. Также не наблюдалась существенная разница в количестве случаев онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Не было зарегистрировано ни одного случая остеонекроза нижней челюсти.

По завершении основной фазы исследования FREEDOM в следующей фазе, запланировано оценить эффективность и переносимость деносуаба при его использовании в течение 10 лет. Уже опубликованы результаты непрерывного 5-летнего применения деносуаба у 2343 и 2207 женщин, которые после трех лет приема плацебо получали терапию деносуабом на протяжении двух лет [20]. Показано, что применение деносуаба способствовало дальнейшему повышению МПКТ, которая через пять лет увеличилась в поясничном отделе позвоночника на 13,7%, а в общем показателе бедра на 7,0%. У пациенток, переведенных на исследуемый препарат, через два года лечения МПКТ в позвоночнике увеличилась на 7,7%, в бедре — на 4,0%, и эти показатели не отличались от таковых в базовом трехлетнем исследовании. Также отмечено, что при длительной пятилетней терапии сохраняется выраженный антирезорбтивный эффект деносуаба благодаря стойкому угнетению маркеров костной резорбции. Частота новых переломов (1,4 и 1,1% для первого и второго года продленной фазы соответственно на четвертом и пятом году лечения деносуабом) ежегодно была ниже, чем в основной фазе данного исследования в группе плацебо (2,6, 2,1 и 2,2% для каждого года), а также ниже рассчитанной для нелеченных больных, если бы они продолжали участие в исследовании, принимая плацебо (2,6%).

В 2012 г. появились первые результаты шестилетнего применения деносуаба у женщин с постменопаузальным ОП. Акцент был сделан на дальнейшем повышении МПКТ как в позвоночнике, так и в бедре — на 15,2 и 7,5% соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась и у пациенток, которые начали прием деносуаба после трех лет лечения плацебо, в этой группе также за три года терапии получено достоверное повышение МПКТ как в позвоночнике (на 9,4%), так и в общем показателе бедра (на 4,8%). Сохранялось достоверное снижение костной резорбции и у женщин, которые продолжили лечение до 6 лет, и у тех, которые перешли на лечение деносуабом после трех лет приема плацебо. Частота нежелательных реакций при шестилетнем использовании деносуаба не увеличилась по сравнению

с результатами трехлетнего изучения препарата. За все шесть лет наблюдения ни у одной из пациенток не выявлен атипичный перелом бедра [19, 20].

На небольшой группе женщин (88) прослежены результаты уже восьмилетнего применения деносуаба, которые также продемонстрировали стойкое увеличение МПКТ в позвоночнике (16,5%) и бедре (6,8%), сохранение тенденции к снижению костного обмена после каждой инъекции препарата [17].

Последствия чередования антирезорбтивных препаратов, особенно принимаемая во внимание накопление бисфосфонатов в позвоночнике, безопасность и эффективность разных антирезорбтивных агентов после терапии алендронатом представляют особый клинический интерес. Исследование III фазы перехода от алендроната к деносуабу STAND — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с использованием параллельных групп [16]. В исследование были включены 504 женщины в постменопаузе, которые раньше принимали алендронат по меньшей мере шесть месяцев. Цель исследования — оценить эффект перехода с алендроната на деносуаб. Средний возраст женщин составил 67,6 года, а длительность менопаузы 19,3 года. У 50% женщин раньше случались переломы, обусловленные ОП (преимущественно компрессионные переломы позвонков и переломы дистального отдела лучевой кости). Переход на деносуаб через 12 мес привел к увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника, общем показателе бедра и в дистальном отделе лучевой кости, а также к снижению маркеров резорбции костной ткани в большей степени по сравнению с пациентками, которые продолжали терапию алендронатом. Деносуаб и алендронат характеризовались схожими профилями безопасности. Переход с одного препарата на другой не вызвал острых проблем. Около 80% пациенток указали на преимущество и большую удовлетворенность лечением путем подкожного введения препарата каждые шесть месяцев в сравнении с ежедневным приемом таблеток.

В результате проведенных клинических исследований было доказано, что назначение деносуаба подкожно в дозе 60 мг каждые шесть месяцев эффективно подавляет костную резорбцию у женщин в постменопаузе, увеличивает МПКТ и снижает риск переломов. Деносуаб циркулирует в крови и межклеточной жидкости, не повреждает остеокласты, но уменьшает их количество, функциональную способность и выживаемость, в то время как бисфосфонаты выборочно накапливаются в костной ткани, где поглощаются зрелыми остеокластами, повреждают их цитоскелет, вызывая их функциональную несостоятельность и апоптоз [23]. Ключевое отличие деносуаба от бисфосфонатов заключается в быстрой отмене антирезорбтивного влияния непосредственно после прекращения приема препарата. Это обусловлено тем, что в отличие от бисфосфонатов деносуаб не включается в костный матрикс. Деносуаб продемонстрировал более мощное и быстрое снижение маркеров костной резорбции по сравнению с алендронатом. Влияние его на костный метаболизм является полностью обратимым. В данное время доказано, что деносуаб обладает благоприятным профилем долгосрочной безопасности.

Принимая во внимание важность предупреждения первого остеопоротического перелома во избежание развития

osteoporotic cascade, применение деносуаба является эффективным и безопасным способом решения данной проблемы, поскольку в многочисленных клинических исследованиях было показано, что он способен снизить риск позвоночных и периферических переломов, не уступая в этом алендронату, который считается референс-стандартом антиosteoporotic терапии. Будучи препаратом с оригинальным таргетным механизмом действия, подавляющим преимущественно костную резорбцию, деносуаб отличается от бисфосфонатов более значимым повышением МПКТ во всех исследованных участках скелета и снижением риска переломов. Эти данные позволяют позиционировать деносуаб как препарат первой линии в лечении постменопаузального ОП, а также для его профилактики у пациенток с остеопенией и высоким риском переломов.

Литература

- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза — применение человеческих моноклональных антител к RANKL (деносуаб) // Остеопороз и остеопатия. — 2011. — № 2. — С. 1–4.
- Головач И.Ю. Новая цель таргетной терапии остеопороза — ингибитор RANKL деносуаб // Укр. ревматол. журнал. — 2013. — № 51(1). — С. 13–20.
- Головач И.Ю. Остеопороз хребта: ефективність ібандронової кислоти в лікуванні та попередженні вертебральних переломів // Ліки України. — 2010. — № 9 (145). — С. 74–79.
- Евстигнева Л.П. Диагностика остеопороза позвоночника (систематический обзор) // Клиницист. — 2007. — № 6. — С. 13–20.
- Лесняк О.М. Остеопороз позвоночника // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 8.
- Никитинская О.А., Торопова Н.В. Деносуаб — первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза // Современ. ревматология. — 2012. — № 3. — С. 68–73.
- Пустозеров В.Г., Меньшикова Л.В., Подашев Б.И., Баженова Ю.В. Боль в спине у лиц пожилого и старческого возраста с остеопорозом позвоночника // Сибир. мед. журнал. — 2009. — № 7. — С. 175–177.
- Скрипникова И.А., Косматова О.В., Оганов Р.Г. Инновационные методы лечения остеопороза: ингибиторы RANKL // Профилекс. медицина. — 2011. — № 2. — С. 23–30.
- Торопова Н.В., Анкин С.Г. Проблема боли в спине у больных с остеопорозом // Совр. ревматология. — 2012. — № 3. — С. 56–60.
- Anandarajah A.P. Role of RANKL in bone diseases // Trends Epidemiol. Metab. — 2008. — Vol. 20(2). — P. 88–94.
- Briggs A.M., Greig A.M., Wark J.D. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis // Osteoporos Int. — 2007. — Vol. 18 (5). — P. 575–584.
- Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. — 2002. — Vol. 167 (10 Suppl). — S1–34.
- Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R., et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 756–765.
- Hall S.E., Criddle R.A., Comito T.L., Prince R.L. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture // Osteoporos Int. — 1999. — Vol. 9. — P. 508–515.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5rd edition, July 2006. Available from: <http://www.icsi.org>
- Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // J. Bone Miner. Res. — 2010. — Vol. 25. — P. 72–81.
- McClung M.R., Lewiecki E.M., Bolognese M.A., et al. Denosumab continues to affect bone mineral density and biochemical markers of bone turnover for up to 8 years: results of a phase 2 extension trial // Osteopor. Int. — 2012. — Vol. 23 (Suppl. 2). — P. 74–75.
- Melton L.J. 3rd, Atkinson E.J., Cooper C. et al. Vertebral fractures predict subsequent fractures // Osteoporos Int. — 1999. — Vol. 10 (3). — P. 214–221.
- Papapoulos S., Brown J.P., Chapurlat R. et al. Denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis for 6 years: results from the first 3 years of the FREEDOM Extension // Osteopor. Int. — 2012. — Vol. 23 (Suppl. 2). — P. 76.
- Papapoulos S., Chapurlat R., Libanati C. et al. Five Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the First Two Years of the FREEDOM Extension // J. Bone Miner. Res. — 2012. — Vol. 27 (Suppl. 3). — P. 694–701.
- Vega D., Maalouf N.M., Sakhae K. (2007) The role of receptor activator of nuclear factor κB (RANK) RANKL/osteoprotegerin: clinical implications // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 4514.
- Peris P., Atkinson E.J., Gossel M. et al. Effects of bisphosphonate treatment on circulating osteogenic endothelial progenitor cells in postmenopausal women // Mayo Clinic Proceedings. — 2013. Vol. 88 (Issue 1) Jan. — P. 46–55.
- Roland Baron, Serge Ferrari. et al. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects // Bone — 2011. Vol. 48. — P. 677–692.

Статья опубликована при поддержке ООО «ГлаксосмитКляйнФармасьютикалс Украина». PRLA/10/UA/15.04.2013/7466