

ДІЄВИЙ ЗАХИСТ ВІД ПЕРЕЛОМІВ

- Перший біологічний таргетний препарат для лікування остеопорозу, зупиняє патогенетичний механізм кісткової резорбції¹
- Впливає на кортикальну і трабекулярну кісткову тканину²
- Постійне збільшення мінеральної щільності кісток протягом 10 років без терапевтичного плато³

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ПРОЛІА[™]/PROLIA[™] (ДЕНОСУМАБ) РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

БУДЬ ЛАСКА, ОЗНАЙОМТЕСЯ З ПОВНОЮ ІНСТРУКЦІЄЮ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ПРЕПАРАТУ.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. Деносумаб – це моноклональне антитіло людини (IgG2), мішенню для якого є RANKL, з яким препарат зв'язується з високою афінністю та специфічністю, запобігаючи активації його рецептора RANK на поверхні прекурсорів остеокластів та остеокластів. Запобігання взаємодії RANKL/RANK пригнічує утворення остеокластів, погіршує їх функціонування та життєздатність, таким чином зменшуючи резорбцію як трубчастих, так і губчастих кісток.

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ. Лікування остеопорозу у жінок постменопаузального періоду та чоловіків із підвищеним ризиком виникнення переломів. У жінок в постменопаузальному періоді препарат Проліа[™] значно зменшує ризик переломів хребців, переломів нехребцевої локалізації та переломів стегна. Лікування втрати кісткової маси у чоловіків з підвищеним ризиком переломів хребців, які отримують гормоналсупресивну терапію у зв'язку з раком передміхурової залози.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Гіпокальціємія.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Поповнення кальцію та вітаміну D. Для всіх пацієнтів дуже важливим є адекватне вживання кальцію та вітаміну D.

Важливо скорегувати гіпокальціємію за допомогою адекватного вживання кальцію та вітаміну D до початку лікування препаратом. Протягом лікування рекомендований клінічний моніторинг рівнів кальцію у крові пацієнтів, схильних до розвитку гіпокальціємії. У пацієнтів, які приймають Проліа[™], можуть виникнути інфекції шкіри (переважно целюліт), що призводять до госпіталізації. Пацієнтам необхідно негайно звернутися за медичною допомогою. Отримані рідкісні повідомлення про остеонекроз щелепи у пацієнтів, які перебувають на лікуванні остеопорозу препаратом Проліа[™]. Остеонекроз щелепи виникав переважно у пацієнтів з розповсюдженим раком, які лікувались деносумабом у дозі 120 мг 1 раз на місяць. Перед лікуванням препаратом Проліа[™] хворим із факторами ризику потрібна попередня консультація стоматолога з проведенням відповідних профілактичних заходів та індивідуальної оцінки співвідношення ризику/користі. Під час лікування препаратом Проліа[™] слід дотримуватися відповідних правил гігієни порожнини рота, проходити регулярні профілактичні огляди у стоматолога. У хворих, які лікувались препаратом Проліа[™], повідомлялось про випадки атипових переломів стегна. Під час лікування препаратом Проліа[™] пацієнтів слід попередити щодо необхідності повідомлення про нові або незвичайні випадки болю у стегновій кістці, стегні або паховій ділянці. Пацієнтів, які мають такі симптоми, необхідно обстежити на наявність неповних переломів стегна, обстеженню також підлягає стегно з протилежної сторони,

Ковпачок голки на попередньо заповненому шприці містить сухий природний каучук (похідне латексу), що може спричинити алергічну реакцію. Пацієнти, які лікуються препаратом Проліа[™], не повинні одночасно приймати інші лікарські засоби, що містять деносумаб.

ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДІЮ. Препарат Проліа[™] не рекомендований для застосування у період вагітності та годування груддю.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Рекомендована доза – одна підшкірна ін'єкція 60 мг 1 раз кожні 6 місяців, що вводиться у стегно, живіт або зовнішню поверхню плеча. Протягом терапії пацієнти повинні отримувати препарати, що містять кальцій та вітамін D.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Дуже часто (≥ 1 з 10): біль у кінцівках, біль у м'язах та кістках; часто (≥ 1 зі 100 та < 1 з 10): інфекції сечовидільної системи, інфекції верхніх відділів дихальної системи, ішіас, катаракта, запор, дискомфорт у животі, висипання, екзема, включаючи дерматит, алергічний дерматит, атопічний дерматит та контактний дерматит; нечасто (≥ 1 з 1000 та < 1 зі 100): дивертикуліт, целюліт, інфекції вуха; рідко (≥ 1 з 10 000 та < 1 з 10000): гіпокальціємія, медикаментозна гіперчутливість, анафілактична реакція, гіпокальціємія, остеонекроз щелепи, атипові переломи стегна.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ. Зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °C в оригінальній упаковці.

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом.

ВИРОБНИК. Амджен Мануфакчурінг Лімітед, Пуерто-Ріко, США; Амджен Європа Б.В., Нідерланди.

МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ ВИРОБНИКІВ ТА АДРЕСИ ПРОВАДЖЕННЯ ЇХ ДІЯЛЬНОСТІ. «Амджен Мануфакчурінг Лімітед», Стейт Роуд 31, Кілометр 24.6, Джанкос, Пуерто-Ріко 00777, США; «Амджен Європа Б.В.», Мінервум 7061, 4817 ЗК, Бреда, Нідерланди.

ЗА ДОДАТКОВОЮ ІНФОРМАЦІЄЮ ЩОДО ПРЕПАРАТУ ПРОЛІА[™] ЗВЕРТАЙТЕСЯ: ТОВ Дельта Медікал 08132, Україна, Київська область, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43; тел: +38 (044) 593 33 55, факс: +38 (044) 593 33 54, Інформація про лікарський засіб для спеціалістів сфери охорони здоров'я, Реєстраційне посвідчення: UA-12077-01-01 від 20.03.2017.

1. Cummings S.R. et al. N. Engl. J. Med. – 2009. – V. 361. – P. 756–765.

2. Інструкція до препарату Проліа[™].

3. Henry G Bone et al. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)

W.J. Boyle, W.S. Simonet, D.L. Lacey, США

Дифференциация и активация остеокластов

Остеокласты – это специализированные клетки, образующиеся из гематопоэтической линии моноцитов/макрофагов, которые развиваются и прикрепляются к матрице кости, выделяя далее кислоты и литические ферменты, разрушающие кость. Открытие в системе остеокластов сигнального пути RANK обеспечило понимание механизмов остеокластогенеза и активации резорбции кости, а также путей гормонального влияния на структуру и массу костной ткани. Дальнейшее изучение этого сигнального пути способно создать молекулярную основу с целью разработки медикаментов для лечения остеопороза и других заболеваний, сопровождающихся потерей костной массы.

Кость является ригидным, однако динамичным органом, который постоянно формируется, обновляется и восстанавливается. Микроструктура кости построена таким образом, чтобы обеспечить максимальную прочность на фоне минимальной массы соответственно физиологическим потребностям организма. Как же поддерживаются структура кости и ее функции? Как индуцируются изменения в метаболизме костной ткани? После формирования кость подлежит процессу под названием ремоделирование, который включает разрушение (резорбцию) и образование (синтез) костной ткани. Эти процессы в микромасштабе происходят во всем скелете. Ремоделирование кости – основной метаболический процесс, регулирующий ее структуру и функции на протяжении взрослой жизни. Ключевыми участниками ремоделирования являются остеокласты [1, 2]. Дисбаланс в ремоделировании способен привести к значительным нарушениям структуры и функции скелета, а потенциально – к увеличению смертности и сокращению длительности жизни.

Большинство заболеваний скелета у взрослых являются следствием чрезмерной активности остеокластов, ведущей к дисбалансу ремоделирования с преобладанием резорбции [3]. Подобные болезни включают остеопороз, заболевания периодонта, ревматоидный артрит, множественную миелому, метастазы раковых опухолей. Для лиц с остеопорозом переломы костей непосредственно угрожают жизни. На данный момент в группе риска подобных переломов находятся более 70 млн людей во всем мире. Недавние открытия, касающиеся понимания дифференциации и активации остеокластов, основываются на анализе семейства биологически связанных протеинов, подобных фактору некроза опухолей (ФНО) и его рецепторам (ФНОР): остеопротегерина (OPG), рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK) и его лиганда (RANKL), которые регулируют функцию остеокластов [4]. Исследование этих сигнальных

путей обеспечивает глубокое понимание того, как различные физиологические и патофизиологические сигналы осуществляют свое действие, индуцируя остеокластогенез, рассасывание кости и ремоделирование скелета, таким образом контролируя массу костной ткани.

Остеокластогенез

Остеокласт является тканеспецифической макрофагальной многоядерной клеткой (поликарион), образующейся в процессе дифференциации клеток-предшественников моноцитов/макрофагов на поверхности кости или поблизости от нее (рис. 1). Существенный прогресс в понимании остеокластогенеза произошел тогда, когда в клеточных системах на основе клеток костного мозга или селезенки и стромальных клеток были получены остеокласты [5]. Тогда был сделан вывод, что для остеокластогенеза требуется тесный контакт между стромальными клетками и клетками костного мозга. Для остеокластогенеза необходимы два гемопоэтических фактора: ФНО-родственный цитокин RANKL и полипептидный фактор роста CSF-1 (колониестимулирующий фактор-1) [6, 7], а далее происходит активация RANK на поверхности клеток-предшественников [8, 9]. Для экспрессии генов, типизирующих линию остеокластов, необходимо присутствие и CSF-1, и RANKL.

Зрелый многоядерный остеокласт активируется специфическими сигналами, ведущими к инициации ремоделирования кости (рис. 2). Вследствие этого тело остеокласта поляризуется, и в ответ на активацию RANK его лигандом [10] подлежит внутренним структурным изменениям. Эти изменения – перестройка актинового цитоскелета и образование тесной связи между поверхностью кости и базальной мембраной остеокласта – подготавливают условия для резорбции костной ткани, создавая своеобразный герметично закрытый отсек. Далее эта внешняя вакуоль закисляется путем экспорта ионов

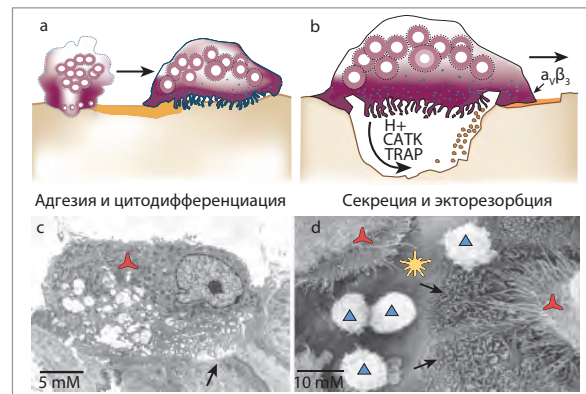


Рис. 2. Активация резорбции костной ткани

Поликарионы под воздействием CSF-1 и RANKL прикрепляются к кости и дифференцируются в зрелый остеокласт (а). RANKL стимулирует активацию остеокластов, индуцируя секрецию протонов и литических ферментов в закрытую резорбционную вакуоль между базальной поверхностью остеокласта и поверхностью кости. Секреция протонов приводит к повышению кислотности в этом закрытом пространстве, что, в свою очередь, вызывает активацию ферментов TRAP и CATK, ответственных за деградацию минеральной и коллагеновой составляющих кости (b). Фотография трансмиссионной электронной микроскопии активированного остеокласта мыши с видимой неровной границей лакуны резорбции на поверхности бедренной кости (красный «пропеллер» – остеокласт, черная стрелка – резорбционное углубление) (c). Фотография сканирующей электронной микроскопии человеческих остеокластов, полученных *in vitro* на срезах кортикальной кости из мононуклеаров периферической крови, подвергавшихся действию CSF-1 и RANKL (красный «пропеллер» – остеокласт; черная стрелка – впадина резорбции, в которой обычно ровная поверхность кости рассосалась, обнажив коллагеновые пучки; желтые звездочки – нерезорбированная поверхность кости; голубые треугольники – мононуклеары (потенциальные предшественники остеокластов) (d).

водорода [11], в нее поступают литические ферменты (тарtrate-резистентная кислая фосфатаза, прокатепсин К) и формируется т. н. резорбционная впадина (лакуна Хоушипа). Так остеокласт приводит к рассасыванию прилегающей костной ткани. Продукты деградации (фрагменты коллагена, растворенные кальций и фосфаты) попадают в циркуляторное русло. RANKL активирует зрелые остеокласты *in vitro* и ведет к быстрому рассасыванию кости *in vivo* [10, 12]. Жизнедеятельность остеокластов и их участие в последующих циклах резорбции костной ткани частично регулируется гормонами и цитокинами [13]. RANKL и интерлейкин (ИЛ) 1 увеличивают продолжительность жизни зрелого остеокласта *in vitro* и *in vivo* [14, 15].

Остеокластогенез и активацию остеокластов регулируют как минимум 24 гена или генных локуса [16, 17]. Нарушение функции этих генов блокирует развитие и/или функции остеокластов, приводя к аномально высоким уровням минерализации кости и хряща (т. н. остеопетроз), или, наоборот, к усиленному остеокластогенезу и активации этих клеток, ассоциируемых с остеопенией [17, 18, 19, 20]. Такие гены осуществляют свое действие на разных стадиях жизни остеокласта, влияя на образование и выживание клеток-предшественников, их способность к дифференциации, прикрепление к кости и выделение литических ферментов (рис. 1).

Регуляторная ось RANKL/RANK/OPG

Важным моментом в изучении регуляции остеокластогенеза стало обнаружение OPG – растворимого белка, блокирующего образование остеокластов *in vitro* и резорбцию кости *in vivo* [22, 23, 24]. Поскольку OPG – это ФНО-родственный протеин, неудивительно, что другой ФНО-родственный поверхностный белок RANKL является ключевым цитокином, регулирующим остеокластогенез и резорбцию костной ткани [6, 7, 25, 26]. RANKL связывает и активирует белок RANK – трансмембранный сигнальный рецептор [26]. Экспрессия RANK на гемопоэтических клетках-предшественниках является необходимым условием дифференциации и активации остеокластов, а также рассасывания кости и гормональной регуляции гомеостаза кальция [27, 28].

Продолжение на стр. 12.

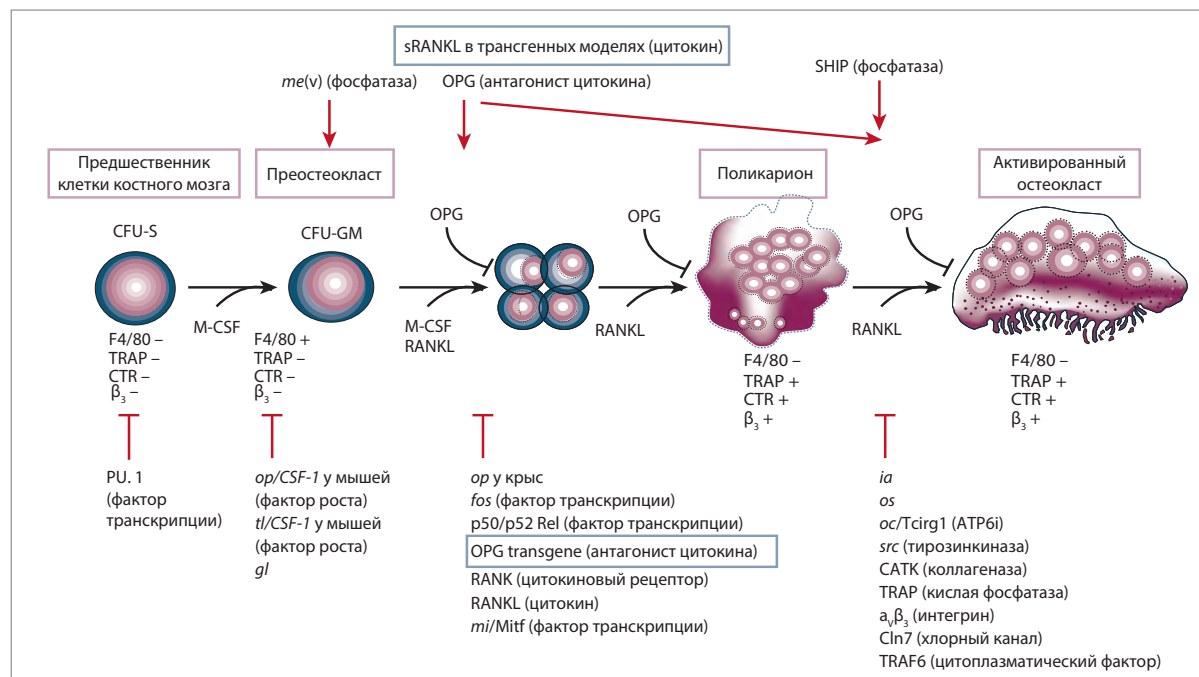


Рис. 1. Остеокластогенез

Схема развития и дифференциации гемопоэтической клетки-предшественника в зрелые остеокласты – поликарионы (многоядерные клетки), образовавшиеся в результате слияния 10-20 отдельных клеток. Созревание происходит в костной ткани из одноядерных клеток с некоторыми чертами макрофагов, происходящих из периферической крови. Для остеокластогенеза необходимы колониестимулирующий фактор-1 (CSF-1) и RANKL, действие которых также показано на рисунке. OPG способен связывать и нейтрализовать RANKL, что негативно влияет и на остеокластогенез, и на активацию зрелых остеокластов. В нижней части рисунка показаны одноклеточные мутации, блокирующие остеокластогенез и активацию остеокластов. Курсивом выделены естественные мутации грызунов и человека, обычным шрифтом представлены результаты прицельного мутагенеза. В верхней части показаны одноклеточные мутантные аллели, усиливающие остеокластогенез, активирующие функции остеокластов и увеличивающие их выживаемость, что приводит к остеопорозу. Все эти мутации являются нулевыми, кроме OPG [22] и sRANKL [77], представленных в моделях чрезмерной экспрессии у трансгенных мышей (выделены голубыми рамками).

Дифференциация и активация остеокластов

Продолжение. Начало на стр. 3.

Полипептид RANKL — трансмембранный белок типа II, размещенный на поверхности клеток в виде растворимой формы [7, 25, 26]. Гормоны и другие стимуляторы резорбции костной ткани *in vivo* индуцируют экспрессию RANKL на остеогенных стромальных клетках [30, 31]. Экспрессия RANKL остеобластами координирует ремоделирование кости путем стимуляции ее рассасывания остеокластами, что, в свою очередь, активирует остеосинтез прилежащими остеобластами. Это «сочетание противоположных процессов носит название «сопряжение» (coupling) [32]. В таком случае OPG действует в качестве рецептора ловушки, блокируя связывание RANKL с RANK. OPG также вырабатывается остеобластами в ответ на действие анаболических агентов (эстрогены, некоторые костные морфогенетические белки) [32, 33]. Чрезмерная экспрессия OPG блокирует продукцию остеокластов, что вызывает остеопетроз у мышей, в то время как его деляция сопровождается усиленным ремоделированием и остеопорозом [21, 22]. Таким образом, координация экспрессии RANKL и OPG необходима как для позитивной, так и для негативной регуляции костной плотности путем контроля активности RANK в остеокластах.

Активация RANK его лигандом ведет к экспрессии остеокластспецифических генов во время дифференциации, активации резорбции кости и дальнейшего жизненного цикла остеокластов. Сигнальная система RANK опосредована разнообразными цитоплазматическими факторами. Во время остеокластогенеза и активации остеокластов «включаются» как минимум пять отдельных сигнальных каскадов, опосредованных протеинкиназами — ингибитором киназы ядерного фактора κ B, c-Jun-N-терминальной киназой, стресс-активируемой протеинкиназой p38, внеклеточной сигналрегулируемой киназой и протеинами Src (рис. 3).

Ключевым предварительным шагом RANK-сигналикации является связывание ФНОР-ассоциированных цитоплазматических факторов (ФАЦФ) со специфическими доменами RANK [9, 34, 35]. Показано, что ФАЦФ-2, -5 и -6 связываются с RANK, а мутации ФАЦФ-6 ведут к остеопетрозу вследствие деактивации остеокластов [36, 37].

Модуляция RANK-индуцированного остеокластогенеза

Существует несколько уровней контроля сигнального пути RANK, способных усилить или затормозить остеокластогенез и активацию этих клеток. Активация находящихся на поверхности остеокластов рецепторов к ИЛ-1, колониестимулирующему фактору-1, простагландину E₂, ФНО потенцирует остеокластогенез *in vitro* и стимулирует резорбцию кости *in vivo*.

Сигнальный путь RANK негативно контролируется OPG *in vitro* и *in vivo* [22, 23]. Есть также доказательства

существования механизмов обратной связи, которые прекращают функционирование сигнального пути RANK после его активации. Индукция остеокластогенеза RANKL ведет к усилению секреции интерферона (ИФ) β , который снижает экспрессию белка c-Fos — важного фактора развития остеокластов [63, 64]. ИФ- γ также обладает негативным действием на этот сигнальный путь. Связывание ИФ- γ с его рецепторами ведет к разрушению ФАИФ-6 и угнетению остеокластогенеза *in vitro* [65]. Эти данные являются противоречивыми, поскольку ИФ- γ применяется в лечении остеопороза, увеличивая резорбцию кости. ИЛ-4 также продемонстрировал негативное влияние на остеокластогенез [60]. Наконец, давно известно, что связывание кальция с его рецепторами угнетает активацию остеокластов, что обуславливает его терапевтическое использование.

Гормональный контроль резорбции кости

Некоторые гормоны, цитокины и гуморальные факторы также влияют на плотность костной ткани и гомеостаз кальция путем индукции экспрессии RANKL в клетках кости (рис. 4). Большинство гормонов, регулирующих обмен кальция, и пререзорбтивных цитокинов усиливают экспрессию матричной РНК RANKL в клеточных линиях и культурах остеобластов [32, 33]. OPG, блокирующий RANKL-индуцированный остеокластогенез, способен угнетать образование остеокластов и рассасывание кости, возникающие в ответ на действие кальцитропных факторов. Данное явление свидетельствует о том, что сигнальный путь RANK интегрирует различные гуморальные сигналы, регулирующие гомеостаз кальция и резорбцию кости. Вышеизложенное подтверждает тот факт, что мыши с отсутствием RANK резистентны к индукции рассасывания костной ткани вследствие действия ФНО, ИЛ-1 β и паратгормон-родственного пептида [27].

Важным источником RANKL в кости выступают также Т-клетки [29]. Их активация *in vitro* и *in vivo* сопровождается усилением остеокластогенеза и резорбции кости. Это позволяет предположить, что воспалительные состояния и некоторые лейкоимы стимулируют патологическую потерю костной массы [66].

Гуморальные факторы, снижающие резорбцию кости и увеличивающие ее плотность, например эстрогены, обладают противоположным действием на систему остеобласт/остеокласт: экспрессия OPG усиливается, а экспрессия RANKL снижается, что ведет к сниженной активации RANK и меньшему количеству активных остеокластов в кости соответственно. Были также отмечены экспрессия OPG и аномальное возрастание плотности кости под действием тромбопоэтина [67] (рис. 4).

От исследований к клинике

Существующие методы лечения остеопороза в основном замедляют снижение минеральной плотности

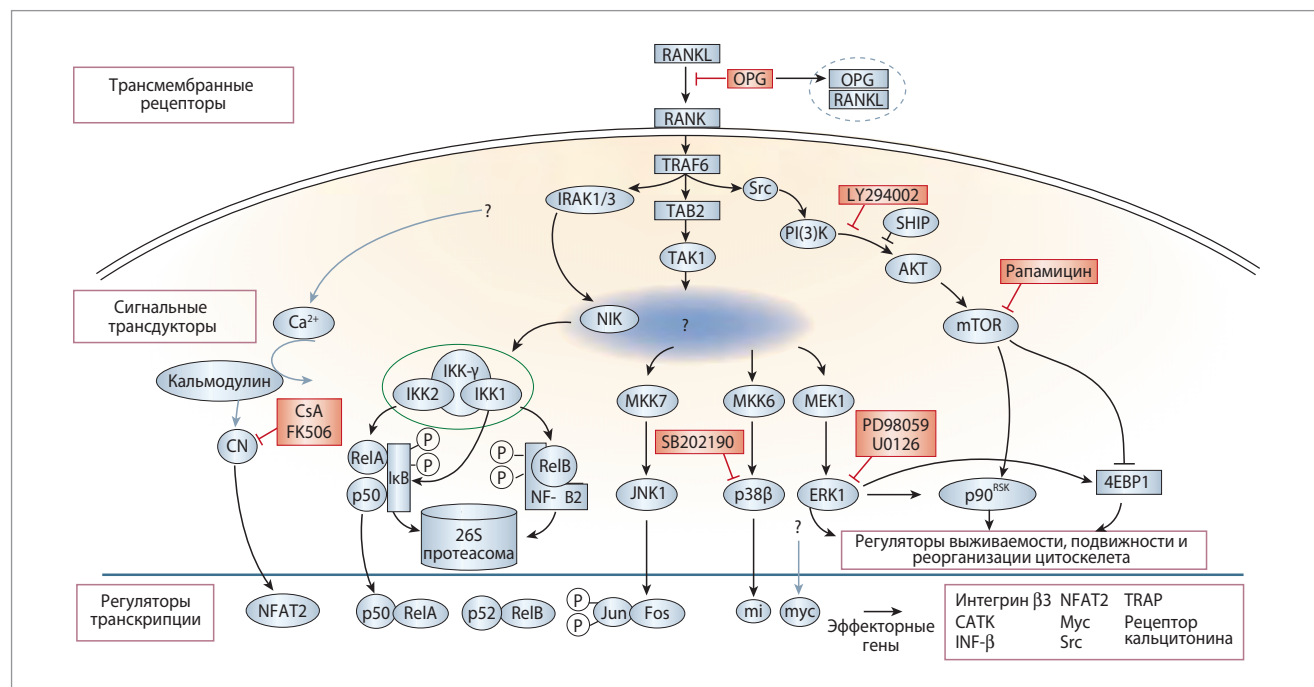


Рис. 3. Сигнальный путь RANK в остеокластах

Белки с установленными эффектами, задействованные в передаче сигналов RANK во время развития и активации остеокластов, составляют сигнальный каскад от цитоплазматической мембраны до ядерных эффекторов. RANK и OPG являются ФНОР-опосредованными белками, а RANKL – ФНО-опосредованным цитокином, специфически взаимодействующим с RANK или OPG. Представленные на рисунке белки связаны стрелками или линиями, демонстрирующими их взаимодействие и функциональные ассоциации согласно данным литературы. Красные прямоугольники показывают точки приложения известных ингибиторов малых молекул.

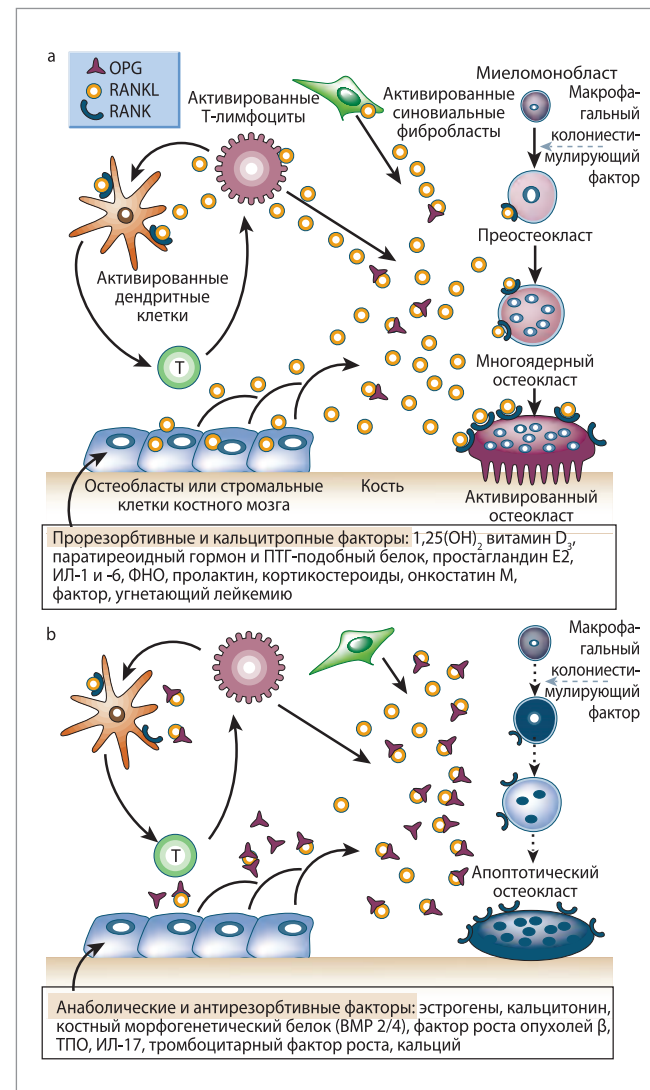


Рис. 4. Гормональная регуляция резорбции кости

Схематическое представление механизма действия прорезорбтивных и кальцитропных факторов (а), анаболических и антиостеокластических факторов (б). RANKL экспрессируется в остеобластах, активированных Т-клетках, синовиальных фибробластах, стромальных клетках костного мозга и далее связывается со специфическим мембранным рецептором RANK, запуская каскад ФАЦФ-опосредованных киназных реакций, стимулирующих дифференциацию, активацию и выживание остеокластов. Напротив, экспрессия OPG вызывается факторами, блокирующими катаболизм кости и обеспечивающими анаболические реакции. OPG связывает и нейтрализует RANKL, что ведет к блокаде остеокластогенеза и снижению выживаемости уже существующих остеокластов.

кости, уменьшая риск переломов. Рекомендуются препараты, направленные на остеокластоопосредованную резорбцию кости. Другими потенциальными мишенями противоостеопоротических препаратов являются остеокластспецифическая протеаза CATK, интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$, и c-Src-тирозинкиназа [7, 9].

Ключевая роль сигнального пути RANKL/RANK/OPG в регуляции костного метаболизма подтверждается открытием, что генетические мутации, сопровождающиеся активацией RANK или угнетением RANKL-связывающих свойств OPG, ассоциируются с семейной гиперфосфатазией и аномалиями костей [68-72]. Некоторые мутации гена, кодирующего OPG, ассоциируются с идиопатической гиперфосфатазией (т. н. ювенильная болезнь Педжета) — аутосомным рецессивным заболеванием, характеризующимся деформациями длинных костей и кифозом [69-71].

Данные, что мутаций генов, кодирующих RANK и OPG, ведут к тяжелым заболеваниям костей у человека, свидетельствуют о том, что угнетение сигнальной системы RANKL может выступать действенной терапевтической стратегией при болезнях, сопровождающихся чрезмерной резорбцией кости. Считается, что блокада RANKL способна предупредить потерю костной массы вследствие менопаузы, рака, воспаления и др. Полностью человеческие моноклональные антитела, направленные против RANKL, являются возможным решением проблемы остеопороза (Bekker P.J. et al., неопубликованная информация). Привлекательным аспектом применения антител является избежание перекрестных реакций нейтрализации OPG и RANK-активирующих эндогенных антител.

Список литературы находится в редакции.

Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey W.S. Osteoclast differentiation and activation. Nature. Vol. 423. 15 May 2003. P. 337-342.

Перевела с англ. **Лариса Стрильчук**