

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА – ПРИМЕНЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К RANKL (ДЕНОСУМАБ)

Ж. Е. БЕЛАЯ¹, Л. Я. РОЖИНСКАЯ²

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России
(директор академик РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

¹ старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, к.м.н

² заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий, д.м.н, профессор

Обзор литературы посвящён патогенетической обоснованности, эффективности и безопасности применения деносумаба в терапии постменопаузального остеопороза. Обсуждается механизм действия препарата, сходства и отличия по отношению к другим препаратам для лечения остеопороза. Подробно представлены результаты II и III фаз клинических исследований деносумаба, в том числе в сравнении с алендроновой кислотой и возможности назначения деносумаба после лечения бисфосфонатами. Отдельное внимание уделяется безопасности и практическим аспектам терапии деносумабом.



В основе патогенеза постменопаузального остеопороза (ПМО) лежит повышенное костное разрушение в сочетании с неспособностью костеобразования полностью восполнить дефект костной ткани в отдельной единице костного ремоделирования [18]. Соответственно, основные направления патогенетической терапии ПМО: подавление избыточного разрушения костной ткани или ещё большее увеличение костеобразования. Наиболее многочисленной остаётся группа антирезорбтивных препаратов с клеткой мишенью остеокластом. Остеокласт имеет гемопозитическое происхождение и по своей сути является высокодифференцированным моноцитом, или макрофагом. Дифференцировка от предшественника остеокласта к зрелому остеокласту происходит вследствие активации рецептора активатора ядерного фактора каппа бета (RANK) на поверхности остеокласта при связи с его лигандом – лиганд активатора ядерного фактора каппа бета (RANKL). RANKL экспрессируется остеобластом, который, таким образом, «нанимает» остеокласт для разрушения костной ткани. По мере созревания остеобласта, клетка в большей степени начинает экспрессировать остеопротегерин (OPG) – растворимый рецептор, связывающий RANKL и, таким образом, останавливает привлечение остеокластов [21] (Рисунок 1). В ранней менопаузе экспрессия RANKL предшественниками остеобластов и лимфоцитами увеличивается и связана с ускоренной потерей костной ткани [8]. Состояния, при которых половые гормоны медикаментозно подавлены (лечение рака предстательной железы или рецептор позитивного рака молочной железы) также сопровождаются активацией сигнального пути RANKL/RANK и усилением костного разрушения [17]. Исследование основополагающего сигнального пути остеобластогенеза – RANKL/RANK/OPG привело к созданию нового антирезорбтивного препарата – деносумаба.

Деносумаб – полное человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа бета (RANKL) (Рисунок 2). Препарат обладает высоким сродством к RANKL и высокой специфичностью, т.е. не связывается с родственными молекулами (фактором некроза опухоли альфа и бета, апоптоз-вызывающим лигандом, зависимо от фактора некроза опухоли, CD40L). [3, 14].

Антитело к RANKL имеет значительно больший период жизни и, соответственно, реже дозируется в отличие от быстрорастворимого остеопротегерина [17]. В отличие от других антирезорбтивных препаратов – бисфосфонатов – деносумаб уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом деносумаб не накапливается в костной ткани и характеризуется полным обратным развитием эффекта после отмены лечения [19].

Эффективность деносумаба для прироста МПК и подавления костного обмена

Первые результаты исследований по отработке дозы деносумаба были опубликованы в 2004 году. У 49 женщин в постменопаузе препарат продемонстрировал дозозависимый антирезорбтивный эффект с отсроченным подавлением маркера костеобразования [2]. Дальнейшие исследования показали дозозависимое увеличение МПК у женщин в постменопаузе (n=412) с низкой МПК (L1-L4 -1,8- -4,0; Neck/Total Hip -1,8 - -3,5). За 12 месяцев терапии МПК в поясничных позвонках увеличилась на +3,0-6,7%, по сравнению с +4,6% на оригинальном алендронате и -0,8% плацебо; в бедре прибавка составила +1,9-3,6% по сравнению с +2,1% на алендронате и -0,6% плацебо; в лучевой кости +0,4-1,3% по сравнению с -0,5% алендронат и -2,0% плацебо [13]. По-



Рис. 1. Роль сигнального пути RANKL/RANK/OPG в остеокластогенезе.

Остеобласты экспрессируют лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа бета (RANKL), который соединяется с рецептором активатора ядерного фактора каппа бета (RANK) на поверхности предшественника остеокласта, что приводит к образованию зрелого, активного остеокласта и резорбции участка костной ткани (Часть А).

По мере созревания остеобласт начинает экспрессировать остеопротегерин (OPG), который закрывает RANKL, препятствует его связи с RANK и образование зрелых остеокластов, как и резорбция костной ткани, прекращается (Часть В).

ложительная динамика МПК сохранялась и на второй год лечения [12]. Деносумаб в дозе 60 мг 1 раз в 6 месяцев внутримышечно был эффективен для повышения МПК у женщин в постменопаузе с остеопенией ($n=332$, Т-критерий $-1,0$ – $-2,5$) по сравнению с плацебо. За два года терапии наблюдалось стойкое подавление маркеров костного обмена и, прибавка МПК во всех отделах скелета, в том числе и при количественной компьютерной томографии [9]. Эффект не зависел от продолжительности менопаузы (менее 5 лет или более 5 лет) [4].

Двести шестьдесят две женщины продолжали получать лечение в течение 48 месяцев (4 года) [15] и 200 из них продолжили терапию деносумабом в течение 72 месяцев (6 лет) [16]. Результаты этих исследований показали постоянное подавление маркеров костного обмена и на этом фоне непрерывную прибавку МПК.

При отмене деносумаба после двух лет лечения наблюдалось быстрое восстановление исходного костного обмена и потеря МПК – 6,6% в позвонках и – 5,3% в бедре. Возобновление лечения снова приводило к увеличению МПК до 9,0% от исходного уровня и подавлению костного обмена [15]. В течение 6 лет терапии было установлено, что ответ на деносумаб не зависит от предыдущей терапии, в том числе алендронатом, а также эпизодов прерывания лечения. За 6 лет терапии профиль безопасности препарата не изменился [16].

Имеется опыт применения деносумаба у мужчин с дефицитом андрогенов вследствие лечения рака предстательной железы (без метастазов в костную ткань). Всего было рандомизировано 1468 мужчин. Группа лечения за 36 месяцев терапии деносумабом 60мг имела статистически значимую прибавку МПК во всех отделах скелета (+7,9% позвонки; +5,7% бедро; +6,9% лучевая кость) по сравнению с плацебо ($p<0,001$) [22].

Результаты сравнительных исследований деносумаба

Эффективность деносумаба 60мг 1 раз в 6 месяцев сравнивалась с алендронатом 70 мг 1 раз в неделю в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 1189 женщин в постменопаузе с Т-критерием $\leq -2,0$ в позвонках или в проксимальном отделе бедренной кости [5]. Маркеры костного обмена статистически значимо

больше были подавлены у пациентов, получавших деносумаб, по сравнению с алендронатом, кроме того, эффект наступал быстрее. Прирост МПК был выше у пациентов на терапии деносумабом во всех отделах скелета, в частности в бедре за 12 месяцев он составил +3,5% по сравнению с +2,6% у женщин, получавших алендронат. Лучшие результаты деносумаба по прибавке МПК в бедре были показаны и раньше у 39 женщин в постменопаузе [1].

При опросе пациенток по удобству терапии деносумабом инъекция 1 раз в 6 месяцев подкожно или таблетка 1 раз в неделю, большинство предпочли инъекцию 1 раз в полгода [10].

При применении высокоразрешающей компьютерной томографии в дистальном отделе лучевой кости и большеберцовой кости деносумаб позволил добиться лучшего результата в повышении общей, кортикальной и трабекулярной МПК по сравнению с алендронатом или плацебо за 12 месяцев лечения [20].

Назначение деносумаба после терапии алендронатом в течение как минимум 6 месяцев ($n=504$ женщины в постменопаузе старше 55 лет) привело к большему снижению маркеров костного обмена и позволило добиться лучшего прироста МПК, чем у пациентов, которые продолжали лечиться алендронатом [11].

Эффективность деносумаба для предупреждения остеопоротических переломов

Эффективность деносумаба для предупреждения малотравматичных переломов у женщин в постменопаузе исследовалась в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 7868 женщин 60-90 лет (средний возраст 72 года) с постменопаузальным остеопорозом (Т-критерий в поясничных позвонках или в целом в бедре $-2,5SD$ – $-4,0 SD$; 23,8% пациенток имели предшествующие переломы позвонков) [6]. Пациенты получали лечение препаратом деносумаб 60 мг внутримышечно или плацебо в течение 36 месяцев, все женщины дополнительно получали кальций и витамин D [6].

За три года лечения деносумабом наблюдалось снижение риска морфометрических переломов позвонков на 68%

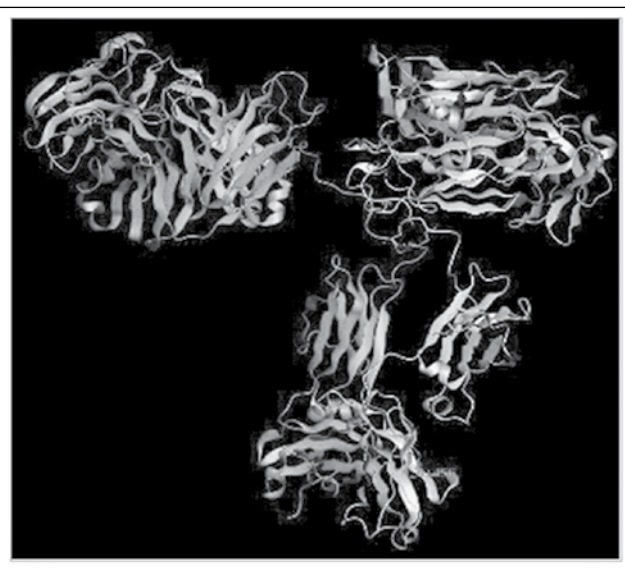


Рис. 2. Модель деносумаба.
Деносумаб – 100% человеческий белок, изотип иммуноглобулина G2. Его основные свойства – высокое сродство и специфичность к человеческому RANKL.

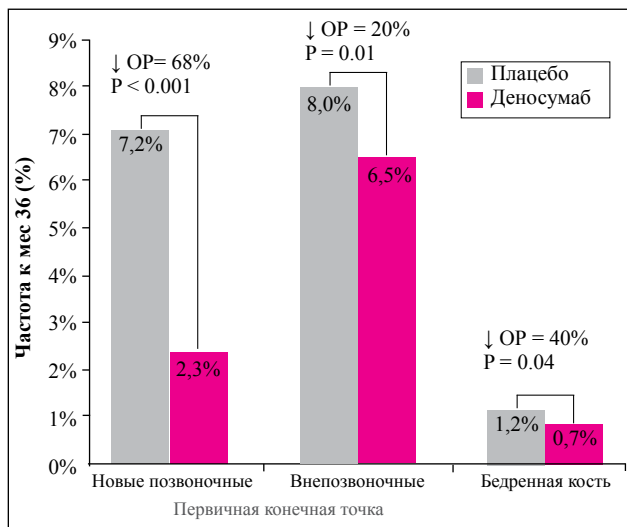


Рис. 3. Клиническая эффективность деносумаба для предупреждения низкотравматичных переломов у женщин в постменопаузе [6].

За 36 месяцев лечения деносумаб продемонстрировал высокую клиническую эффективность для предупреждения переломов позвонков, внепозвоночных переломов и переломов бедра.

↓OP – снижение относительного риска

($OR=0,32$, 95%ДИ 0,26-0,41, $p<0,001$) : 2,3% в группе деносу-маба по сравнению с 7,2% в группе плацебо; переломов бедра на 40% ($OR=0,60$, 95%ДИ 0,37-0,97, $p=0,04$): 0,7% в группе деносу-маба по сравнению с 1,2% в группе плаце-бо) и на 20% снизился риск внепозвоночных переломов ($OR=0,80$, 95%ДИ 0,67-0,95, $p=0,01$) 6,5% в группе деносу-маба по сравнению с 8,0% плацебо [6] (Рисунок 3).

Через 24 и 36 месяцев терапии проводилось гистомор-фометрическое исследование биоптатов костной ткани у 45 женщин, получавших плацебо, и у 47, получавших деносу-маб. Эрозивные поверхности были на 80% меньше среди пациентов, принимавших деносу-маб, и более чем в 50% случаев у них не удалось обнаружить остеокласты. Костео-бразование также было снижено на 97% у пациентов, полу-чавших деносу-маб по сравнению с плацебо [19].

Таким образом, не смотря на сильное подавление костного обмена, в течение трёх лет сохраняется хорошая противопереломная эффективность препарата. Снижение биохимических маркёров костного ремоделирования наблюдалось у всех пациентов с достоверной корреляционной зависимостью между подавлением СТх и прибавкой МПК ($r=-0,24$ - $-0,44$) [7].

В ходе исследования была обнаружена дополнительная польза препарата для предупреждения падений: 175 (4,5%) в группе лечения по сравнению с 219 (5,7%) в группе пла-цебо ($p=0,02$) и видимо как следствие уменьшения случаев ушибов 1 - в группе лечения (<1%) и 11 (0,3%) в группе пла-цебо [6].

Безопасность. Нежелательные явления

Наблюдение за пациентами в течение 6 лет непрерыв-ного приёма препарата продемонстрировало хорошую без-опасность и переносимость деносу-маба [16].

По результатам трёхлетнего исследования с участием 7868 человек препарат продемонстрировал хороший про-филь безопасности. Статистически значимо чаще у боль-ных, получавших деносу-маб, наблюдалась экзема (118 чел - 3% по сравнению с 65 чел - 1,7% в группе плацебо), мете-оризм (84 чел - 2,2% по сравнению с 53 чел 1,4% плацебо), воспаление подкожной жировой клетчатки (в том числе ро-жистое воспаление) 12 человек (0,3%) по сравнению 1 чело-веком (<0,1%) в группе плацебо [6].

Основные опасения при исследовании деносу-маба были связаны с увеличением риска инфекций, развитием остео-некроза челюсти. В клинических исследованиях не наблю-дались различия, связанные с инфекциями за исключением инфекций кожных покровов и не было ни одного случая остео-некроза челюсти. В клинической практике был описан 1 случай остео-некроза на фоне приёма деносу-маба [23].

Практические рекомендации терапии деносу-мабом:

К применению в клинической практике рекомендована доза 60мг, выпускается набранной в шприц для самостоя-тельной инъекции подкожно. Препарат вводится каждые 6 месяцев. Противопереломная эффективность исследовалась в течение трёх лет. Однако имеются данные об эффектив-ном и безопасном применении в течение 6 лет. При отмене препарата через 2 года лечения, маркёры костного обмена и МПК возвращается к исходному состоянию через 12 меся-цев, а при возобновлении лечения прибавка МПК и подавле-ние маркёров восстанавливается вновь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Деносу-маб подавляет биохимические маркёры кост-ного обмена, повышает МПК и эффективен для предупреж-дения переломов позвонков, бедра и внепозвоночных пере-ломов в течение 3-х лет терапии у женщин с постменопау-зальным остеопорозом

2. Безопасность непрерывного применения деносу-маба исследовалась в течение 6 лет

3. Деносу-маб препятствует потере и повышает МПК у мужчин на фоне андрогенподавляющей терапии рака пред-стательной железы

4. Лечение деносу-мабом приводит к большей прибавке МПК, измеренной двухэнергетической рентгеновской осте-оденситометрией, количественной компьютерной томогра-фией и высокоразрешающей количественной компьютерной томографией, по сравнению с алендронатом

5. Назначение деносу-маба после терапии алендронатом приводит к дальнейшей прибавке МПК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, Felsenberg D, Liu Y, Ding B, Libanati C.: Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate.// J. Clin Densitom, 2008, Vol. 11, pp. 351-359
2. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM.: A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women.// J. Bone Miner Res, 2004, Vol. 19, pp. 1059-1066
3. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women.// J. Bone Miner Res. 2004, Vol.19, pp.1059-1066
4. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J.: Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women.// J. Clin Endocrinol Metab, 2008, Vol. 93, pp. 2149-2157
5. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG.: Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized blinded, phase 3 trial.// J. Bone Miner Res, 2009, Vol. 24, pp. 153-161
6. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, MattAustin MS, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C, for the Freedom trial.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis.// NEJM, 2009, Vol. 361, pp.756-765
7. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, Reid IR, Resch H, Siris E, Uebelhart D, Wang A, Weryha G, Cummings SR.: Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis.// J. Bone Mineral Research, 2011, Vol. 26, pp. 530-537
8. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL.: Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. J. Clin Invest, 2003, Vol. 111, pp. 1221-1230
9. Genant HK, Engelke K, Hanley DA, Brown JP, Omizo M, Bone HG, Kivitz AJ, Fuerst T, Wang H, Austin M, Libanati C.: Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone density.// J. Bone, 2010, Vol. 47, pp. 131-139
10. Kendler DL, Bessette L, Hill CD, Gold DT, Horne R, Varon SF, Borenstein J, Wang H, Man HS, Wagman RB, Siddhanti S, Macarios D, Bone HG: Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass.// J. Osteoporosis International, 2010, Vol. 21, pp. 837-846
11. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, Man H, Martin JS, Bone HG.: Effects of Denosumab on bone mineral density and bone turnover in

postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *JBMR*, 2010, Vol. 25, pp. 72-81

12. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA, AMG Bone Loss Study Group.: Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD.// *J. Bone Miner Res*, 2007, Vol. 22, pp. 1832-1841

13. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ, AMG 162 Bone Loss study group.: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density.// *N. Engl J. Med*, 2006, Vol. 354, pp. 821-831

14. McClung MR.: Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: preclinical and early clinical studies.// *Curr Osteoporos Rep*. 2006, Vol. 4, pp.28-33

15. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J, Amg Bone Loss Study Group.: Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial.// *J. Bone*, Vol. 43, pp. 222-229

16. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL, Ding B, San Martin J, McClung MR.: Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial.// *J. Clin Endocrinol and Metabolism*, 2011, Vol. 96, pp. 394-402

17. Racher TD, Khosla S, Hofbauer LC.: Osteoporosis: now and the future.// *New Horizons*, 2011, Vol.377, pp. 1-11 published online

18. Raisz LG.: Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects.// *J. Clinical Investigation*, 2005, Vol. 115, pp. 3318-3325

19. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, Maasalu K, Bolognese MA, Woodson G, Bone H, Ding B, Wagman RB, San Martin J, Ominsky MS, Dempsey DW, Denosumab phase 3 histology study group// *J. Bone Mineral Res*, 2010, Vol. 25, pp. 2256-2265

20. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmayer D, Cheung AM, Shane E, Kearns A, Thomas T, Boyd SK, Bountroy S, Bogado C, Majumdar S, Fan M, Libanati C, Zanchetta J.: Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate.// *J. Bone Miner Res*, 2010, Vol. 25, pp. 1886-1894

21. Simonet WC, Lacey DL, Dunstan CR, et.al.: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density.// *J. Cell*, 1997, Vol. 89, pp. 309-319

22. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TL, Ke C, Leder BZ, Goessl C.: Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.// *J. Urol*, 2009, Vol. 182, pp. 2670-2675

23. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM.: American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis.// *Endocrine Practice*, 2010, Vol. 16, suppl 3, pp. 1-37.

HET SUMMARY