



ФГБУ «Научный  
центр акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии  
им. В.И. Кулакова»  
Минздрава  
России, отделение  
гинекологической  
эндокринологии

# Возможности использования моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаб) в терапии постменопаузального остеопороза

С.В. Юренева

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Юренева, syureneva@gmail.com

*Постменопаузальный остеопороз особенно опасен высоким риском переломов. В этой связи большое клиническое значение имеет патогенетическая терапия, обеспечивающая положительный баланс костного ремоделирования. В обзорной статье проанализированы основные свойства, антирезорбтивные эффекты, возможности клинического применения, а также доказательная база по эффективности и безопасности деносумаба – препарата, представляющего собой полностью человеческие моноклональные антитела против лиганда рецептора-активатора фактора транскрипции каппа В (RANKL) – ключевого регулятора костной резорбции остеокластами.*

**Ключевые слова:** *постменопаузальный остеопороз, деносумаб, минеральная плотность костной ткани, перелом, бисфосфонаты*

В основе патогенеза постменопаузального остеопороза лежит усиленное костное разрушение в сочетании с неполноценным костеобразованием, что не позволяет полностью восполнить дефект костной ткани в отдельной единице костного ремоделирования. Таким образом, патогенетически обоснованной является терапия, направленная на подавление избыточной резорбции кости или на стимуляцию процессов костеобразования. Рецептор-активатор ядерного фактора каппа В (RANK), его лиганд

RANKL, член семейства фактора некроза опухолей (ФНО), и остеопротегерин (OPG), функционирующий как рецептор-ловушка для RANKL, являются ключевыми молекулами, контролирующими дифференцировку, активацию и выживание остеокластов. RANKL связывается с рецептором RANK, находящимся на клетках-предшественниках остеокластов, что запускает процесс созревания остеокластов и их активного функционирования. По мере созревания остеобласт начинает синтезировать еще один гликопроте-

ин – OPG, который действует как ловушка для RANKL, препятствуя связыванию лиганда со своим рецептором, что ведет к торможению дифференцировки и созревания остеокластов. Характер костного ремоделирования во многом определяется балансом между продукцией RANKL и OPG. После наступления менопаузы этот баланс нарушается за счет снижения экспрессии OPG. Как следствие, процессы резорбции начинают преобладать над костеобразованием. Деносумаб (Пролиа) – первый генно-инженерный препарат для лечения постменопаузального остеопороза, который представляет собой полностью человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (NF каппа-В). Данное антитело обладает высоким сродством к RANKL, с высокой специфичностью предотвращая его связывание с рецептором RANK. Связывая RANKL подобно OPG, деносумаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, снижает скорость дифференцировки, активность и жизнеспособность остеокластов, подавляя таким образом костную резорбцию. В результате на фоне лечения деносумабом происходит увеличение массы и повышение



прочности кортикального и трабекулярного слоев кости.

Эффективность в отношении низкоэнергетических переломов и безопасность деносумаба (в дозе 60 мг подкожно каждые 6 месяцев) были оценены у 7868 женщин в постменопаузе в рамках исследования FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months – Оценка уменьшения риска переломов у пациенток с остеопорозом при применении деносумаба один раз в шесть месяцев) [1]. Через 3 года терапии было получено достоверное снижение риска переломов во всех ключевых участках скелета (позвонках, проксимальном отделе бедренной кости, периферических костях). Так, относительный риск новых морфометрических переломов позвонков снизился на 68% (отношение рисков (ОР) 0,32, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,41), новых клинических вертебральных переломов – на 69%. Отмечено также уменьшение частоты экстравертебральных переломов на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,95), переломов бедра – на 40% (ОР 0,60, 95% ДИ 0,37–0,97) [1]. Биопсия костной ткани через 24 и 36 месяцев лечения показала, что эрозивных поверхностей было на 80% меньше у пациенток, получавших деносумаб, в сравнении с группой плацебо. Кроме того, более чем в 50% биопсийных образцов, взятых у пациенток, получавших деносумаб, не удалось обнаружить остеокласты.

В клиническом исследовании II фазы у пациенток с постменопаузальным остеопорозом было показано, что терапия деносумабом способствует существенно снижению костеобразования (на 97%) [2]. Несмотря на сильное подавление костного обмена, на протяжении всех трех лет исследования FREEDOM сохранялся стойкий антипереломный эффект препарата. В группе пациенток, получавших деносумаб, отмечено быстрое и устойчивое снижение уровней биохимических маркеров костного ремоделирования с достоверной корреляционной за-

висимостью между подавлением 1С-телопептида (СТХ) и прибавкой минеральной плотности кости (МПК) ( $r = -0,24$ – $-0,44$ ).

В ходе данного исследования был обнаружен дополнительный положительный эффект препарата – профилактика падений (частота падений в группе терапии деносумабом была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо-контроля, – 4,7% против 5,7% ( $p = 0,02$ )). Уменьшением частоты падений на фоне терапии деносумабом можно объяснить сокращение числа случаев ушибов ( $< 0,1\%$  в группе приема деносумаба и  $0,3\%$  в группе плацебо-контроля) [1].

В проведенном недавно субанализе исследования FREEDOM оценивали частоту переломов запястья, а также МПК на всех участках лучевой кости (в области нижней трети, дистальной части и для лучевой кости в целом). В совокупной популяции частота переломов костей запястья составила 2,9 в группе приема плацебо и 2,5 в группе лечения деносумабом (ОР 0,84,  $p = 0,21$ ). Однако в подгруппе пациенток высокого риска (Т-критерий менее  $-2,5$  SD (standard deviation – стандартное отклонение) для шейки бедренной кости) различие было более существенным и показало абсолютное снижение риска переломов 1,6 ( $p = 0,03$ ), что соответствует снижению относительного риска на 40% и аналогично показателям для пациенток из подгруппы низкого риска, получавших плацебо. Кроме того, деносумаб значимо повышал МПК и расчетную плотность костной ткани по сравнению с исходными уровнями, а также показателями группы плацебо [3]. В другом субанализе базового исследования FREEDOM был показан более выраженный эффект деносумаба в сравнении с плацебо в отношении снижения риска новых переломов бедра (на 62%) у пациенток с высоким риском переломов, особенно в возрастной группе 75 лет и старше [4].

По завершении трехлетнего периода исследования FREEDOM пациентки из группы приема де-

носумаба продолжили терапию препаратом еще в течение 2 лет (группа длительного лечения). Было показано, что применение деносумаба способствовало дальнейшему повышению МПК, которая через 5 лет лечения увеличилась на 13,7% в поясничном отделе позвоночника и на 7% для бедренной кости в целом. Пациентки из группы плацебо также в течение 2 лет получали терапию деносумабом (группа переключения). И в этой группе наблюдалось повышение МПК в поясничном отделе позвоночника на 7,7% и на 4,0% для бедренной кости в целом. Был также отмечен выраженный антирезорбтивный эффект деносумаба в виде снижения уровней маркеров костной резорбции. Ежегодное количество случаев переломов было ниже в обеих группах лечения в сравнении с показателем в группе пациенток, получавших плацебо в течение первых 3 лет исследования. Антипереломный эффект деносумаба был особенно выражен в группе пациенток с высоким риском переломов. Среди женщин в возрасте 75 лет и старше из группы длительного лечения (6 лет) отмечено стабильное ежегодное повышение МПК, снижение риска новых переломов позвонков, бедра и экстравертебральных переломов на фоне хорошей переносимости терапии [5]. При назначении деносумаба в течение 7 лет риск возникновения внепозвоночных переломов оставался значимо более низким в сравнении с первыми тремя годами терапии [6]. Результаты восьмилетнего применения деносумаба продемонстрировали дальнейшее повышение МПК в поясничном отделе позвоночника на 16,5% и в бедре на 6,8%, а также стойкое торможение показателей костного ремоделирования [7].

В ходе трехлетнего периода базового исследования FREEDOM препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности. Из нежелательных явлений, зарегистрировавшихся у пациенток, получавших деносумаб, значимо чаще по сравнению с группой плацебо-контроля встречались экзе-

Эндокринология



ма (3% против 1,7%), метеоризм (2,2% против 1,4%), воспаление подкожно-жировой клетчатки, в том числе рожистое воспаление (0,3% против < 0,2%).

В метаанализе 4 клинических исследований относительный риск серьезных нежелательных явлений для пациенток, получавших деносуаб, в сравнении с группой приема плацебо составил 1,33; относительный риск серьезных нежелательных явлений, связанных с инфекцией, – 2,1; относительный риск развития новообразований – 1,11; относительный риск выхода из исследования в связи с побочными эффектами – 1,1; относительный риск смерти – 0,78. Однако все эти риски не были статистически значимыми [8]. Роста частоты гипокальциемии или отсроченного сращения переломов не выявлено. Наблюдение за пациентами в течение 8 лет непрерывного приема деносуаба продемонстрировало хорошую переносимость терапии и благоприятный профиль безопасности препарата.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs alEndronate – Оценка эффективности: сравнение стартовой терапии деносуабом и алендронатом) с участием 1189 женщин в постменопаузе с низкой минеральной плотностью кости в поясничном отделе позвоночника или проксимальном отделе бедра сравнивали эффективность деносуаба и алендроната. Костный обмен, оцененный по уровням биохимических маркеров костного ремоделирования, статистически значимо был в большей степени подавлен у пациентов, получавших терапию деносуабом, чем в группе, получавшей алендронат. Кроме того, на фоне терапии деносуабом быстрее наступал антирезорбтивный эффект [9]. У пациенток, принимавших деносуаб, МПК была выше во всех участках скелета, особенно в шейке бедра и дистальном отделе предплечья [10]. По данным опроса пациенток относительно удобства режима те-

рапии, большинство респондентов предпочли инъекцию 1 раз в 6 месяцев таблетке 1 раз в неделю.

Последствия смены препаратов у пациенток, получающих антирезорбтивную терапию, в особенности принимая во внимание длительное сохранение бисфосфонатов в костной ткани, представляют большой клинический интерес. В исследовании III фазы STAND (Study of Transitioning from AleNdrionate to Denosumab – Исследование перехода с терапии алендронатом на деносуаб) было убедительно показано, что переход с долгосрочной терапии алендронатом на деносуаб привел к значительному и динамичному снижению уровня маркеров костного ремоделирования, характеризующемуся стремительным падением вначале и переходящему в постепенное ослабление эффекта к концу дозового интервала. Через 12 месяцев терапии деносуабом у пациенток, ранее леченных алендронатом, отмечено значимое увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости в целом и в дистальном отделе лучевой кости, а также снижение уровня маркеров костного ремоделирования в большей степени, чем у пациенток, продолживших терапию алендронатом [11].

В сравнительном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании, включившем пациенток с постменопаузальным остеопорозом и низкой приверженностью к терапии алендронатом, пациенток распределили в параллельные группы – получения деносуаба (n = 435) или приема ризедроната (n = 435). Результаты исследования показали значимое преимущество деносуаба в отношении прибавки МПК во всех отделах скелета. У пациенток, получавших деносуаб, через 12 месяцев лечения отмечено более выраженное снижение показателей резорбции в сравнении с группой терапии ризедронатом. Следует отметить сходный профиль нежелательных явлений в обеих группах лечения. В этом исследовании не было отмечено каких-либо

новых рисков в отношении безопасности терапии деносуабом. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших ранее терапию алендронатом и имевших низкую приверженность режиму терапии, переключение на деносуаб было безопасным и более эффективным, чем переход на ризедронат [12].

Таким образом, деносуаб является антирезорбтивным препаратом, оказывающим сильное влияние на снижение риска переломов позвонков, бедра, экстравертебральных переломов и увеличение МПК. Деносуаб продемонстрировал более мощное и быстрое снижение показателей костной резорбции по сравнению с алендронатом, что сопровождалось более выраженной прибавкой МПК во всех участках скелета, и продолжал повышать ее у пациентов, ранее применявших алендронат. У пациенток, применявших ранее алендронат, тактика перехода на деносуаб выявила преимущества в отношении влияния на МПК и оказалась более предпочтительной в сравнении с тактикой перехода на ризедронат. Деносуаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности при долгосрочном использовании и большую приверженность лечению у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в сравнении с алендронатом.

Было показано, что у женщин в постменопаузе, предварительно получавших терапию алендронатом ежедневно или еженедельно, с недостаточной приверженностью к лечению, переключение на терапию деносуабом в течение 12 месяцев в сравнении с ибандронатом приводило как к более значимому приросту МПК во всех оцениваемых отделах скелета, так и к более выраженному снижению уровня сывороточного бета-СТХ. Количество нежелательных явлений было одинаково в группах лечения. В течение открытого приема препаратов новых нежелательных явлений зарегистрировано не было [13]. В заключение подчеркнем: длительное применение деносуаба



приводит к нарастающему снижению риска возникновения переломов, несмотря на то что с возрастом риск переломов увеличивается. Этот эффект обеспечивается за счет постоянного подавления процессов резорбции в костной ткани, неуклонного прироста МПК, снижения кортикальной порозности и увеличения

прочности кости, как кортикальной, так и трабекулярной. Деносумаб более выражено увеличивает МПК в сравнении с алендронатом и продолжает повышать ее у пациентов, ранее его применявших. Препарат можно назначать при нарушении функции почек. Такие преимущества деносу-ма, как применение препарата

дважды в год и возможность самостоятельного использования, повышают приверженность пациентов с постменопаузальным остеопорозом к лечению, что вкпе с быстрым и обратимым антирезорбтивным действием препарата является основным условием обеспечения стойкого антипереломного эффекта. ❁

## Литература

1. 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. № 8. P. 756–765.
2. Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M. et al. 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 // Bone. 2008. Vol. 43. № 2. P. 222–229.
3. Simon J., Recknor C., Moffet A. et al. Effects of denosumab on radius BMD, strength, and wrist fractures: results from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Study // J. Bone Mineral. Res. 2011. Vol. 26. Suppl. 1. P. S20–S21. Abstr. 1062.
4. Boonen S., Adachi J.D., Man Z. et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 6. P. 1727–1736.
5. Papapoulos S., McClung M.R., Franchimont N., Adachi J.R. Long-term denosumab treatment maintains low incidence of fracture in postmenopausal women ≥ 75 years with osteoporosis. The American Society for bone and mineral research, Minneapolis, Minnesota, Sept. 2012.
6. Ferrari S. Further reduction in nonvertebral fracture rate is observed following 3 years of denosumab treatment: results with up to 7 years in the FREEDOM extension // ASMBR Baltimore, MD, USA. October 4–7, 2013.
7. McClung M.R., Lewieski E.M., Bolognese M.A. et al. Denosumab continues to affect bone mineral density and bio-
8. Von Keyserlingk C., Hopkins R., Anastasilakis A. et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis // Semin. Arthritis Rheum. 2011. Vol. 41. № 2. P. 178–186.
9. Beck T.J., Lewiecki E.M., Miller P.D. et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate // J. Clin. Densitom. 2008. Vol. 11. № 3. P. 351–359.
10. Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. 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. № 1. P. 153–161.
11. 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. № 1. P. 72–81.
12. Roux C., Fahrleitner-Pammer A., Ho P.R., Hawkins F. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent with alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study // ASMBR. Minneapolis, MN, October 12–15, 2012. P. 1228.
13. Recknor C. et al. A randomized open-label study to evaluate the safety and efficacy of denosumab and ibandronate in postmenopausal women suboptimally treated with daily or weekly bisphosphonates // ASBMR. Minneapolis, MN, October 12–15, 2012.

## Human anti-RANKL monoclonal antibody (denosumab) in the treatment of postmenopausal osteoporosis

S.V. Yureneva

Federal State Budgetary Institution 'Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology' of the Ministry of Health of Russia, Gynecologic Endocrinology Department

Contact person: Svetlana Vladimirovna Yureneva, syureneva@gmail.com

Postmenopausal osteoporosis is associated with very high fracture risk. Pathogenetic therapies influencing bone remodeling balance and promoting bone formation may be useful in reducing fractures. The article reviews key properties, antiresorptive effects, clinical use and body of evidence that supports efficacy and safety of denosumab – fully human monoclonal antibody against receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) which is regarded as key modulator of bone resorption by osteoclasts.

**Key words:** postmenopausal osteoporosis, denosumab, bone mineral density, fracture, bisphosphonates