



Остеопороз: современное состояние проблемы и пути ее решения

В Казани 7 сентября 2016 г. в рамках Российского конгресса с международным участием по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета при поддержке компании «Амджен» был проведен мастер-класс «Про остеопороз». На мероприятии рассматривались современные представления о патогенезе остеопороза и подходы к терапии. В частности, обсуждались патогенетическая обоснованность, эффективность и безопасность применения препарата Пролиа (деносумаба), его сходство с бисфосфонатами и отличие от них. Отдельное внимание уделялось практическим аспектам терапии препаратом Пролиа.



Профессор, д.м.н.
С.В. Юренева

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности кости. Прочность кости определяется сочетанием плотности и целостности микроархитектоники костной ткани¹. Уменьшение прочности костной ткани обуславливает риск переломов при падении с высоты собственного роста, отметила ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии Научного центра акушерст-

Современные представления о патогенезе остеопороза. Новые возможности таргетной терапии

ва, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, д.м.н., профессор Светлана Владимировна ЮРЕНЕВА.

По оценкам экспертов, женщины страдают остеопорозом в два раза чаще, чем мужчины, что связано с ускоренной потерей костной массы в постменопаузальном периоде из-за дефицита эстрогенов. В группу риска также попадают женщины, принимающие препараты, блокирующие синтез эстрогенов в яичниках, а также перенесшие овариэктомию. Потеря костной массы у женщин в возрасте от 50 до 64 лет может составлять до 22%. Эти цифры удваиваются, если яичники удаляются хирургическим путем. Доказано, что прогрессирование потери trabecular и cortical костной ткани связано с увеличением частоты переломов позвонков и бедра.

Важную роль в понимании патогенеза остеопороза сыграло открытие цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG. RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B) выделяется остеокластами и их частицами-предшественниками и активируется RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B Ligand). RANKL – сигнальный протеин, вырабатываемый остеобластами. Соединяясь с RANK, он вызывает дифференцировку и активацию остеокластов. Эндogenous ингибитором RANKL является OPG (osteoprotegerin). Он регулирует баланс костного ремоделирования.

Изменение соотношения RANKL/OPG в сторону первого приводит к резорбции и потере костной ткани и, как следствие, развитию заболеваний костей².

До наступления менопаузы процессы резорбции и образования

¹ Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
² Hofbauer L.C., Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases // JAMA. 2004. Vol. 292. № 2. P. 490–495.



Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

костной ткани сбалансированы. Уменьшение уровня эстрогенов во время менопаузы или после овариэктомии приводит к увеличению выработки RANKL, являющегося основным медиатором образования, функционирования и выживания остеокластов. Как следствие, повышается костная резорбция. Избыточная резорбция обуславливает потерю костной ткани, точнее – развитие остеопороза.

Следовательно, ингибирование RANKL представляет собой потенциальное решение проблемы улучшения состояния костной ткани при остеопорозе.

Результатом работы над данной концепцией стало создание деносумаба – моноклонального антитела, специфического связывающего RANKL. Деносумаб (действующее вещество зарегистрированного в России препарата Пролиа) отличается высокой специфичностью и физиологическим механизмом действия. Связывая RANKL подобно OPG, деносумаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL. В результате снижаются дифференцировка, активность и жизнеспособность остеокластов и, как следствие, подавляется костная резорбция.

Пролиа начинает действовать очень быстро. Концентрация маркеров метаболизма костной ткани сокращается через 12–72 часа. Минеральная плотность костной ткани (МПК) повышается уже после первого месяца лечения³.

Препарат вводится подкожно. Оптимальная периодичность введения 60 мг деносумаба – один раз в шесть месяцев.

При использовании препарата Пролиа следует придерживаться нескольких простых правил:

✓ вводится путем простой подкожной инъекции с использованием заправленного шприца;

✓ каждая последующая инъекция назначается через шесть месяцев от даты последнего введения;

✓ вводится в любое время дня, независимо от приема пищи шприцем с автоматической защитной насадкой;

✓ хранится в холодильнике при температуре 2–8 °С.

Действие препарата Пролиа полностью обратимо после прекращения терапии.

«Через шесть месяцев эффект препарата ослабевает, поэтому следует придерживаться рекомендованной схемы лечения», – подчеркнула профессор С.В. Юренева. Доказано, что длительная терапия препаратом Пролиа способствует значительному увеличению МПК во всех отделах скелета и выраженному снижению уровня маркеров костного обмена³. После его отмены показатели резорбции возрастают, однако, если лечение возобновляется, они снижаются, МПК увеличивается.

Препарат Пролиа зарегистрирован в нашей стране для лечения постменопаузального остеопороза у женщин; при потере костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин, больных раком предстательной железы, получающих гормондепривационную терапию; для лечения сенильного остеопороза у мужчин.

В настоящее время деносумаб и азотсодержащие бисфосфонаты являются наиболее широко используемыми препаратами первой линии терапии постменопаузального остеопороза. В рандомизированных контролируемых исследованиях применение деносумаба способствовало до-

стоверному снижению риска позвоночных, внепозвоночных переломов и перелома бедра.

Механизмы действия деносумаба и бисфосфонатов существенно различаются. Деносумаб уменьшает образование остеокластов. Распределение деносумаба в костной ткани не зависит от активности костного ремоделирования, что обеспечивает его равномерную концентрацию в трабекулярной и кортикальной кости. Бисфосфонаты встраиваются в костный матрикс в месте резорбции и влияют на функционирование активированных остеокластов, воздействуя, главным образом, на трабекулярную костную ткань.

Результаты продленной фазы исследования FREEDOM показали, что терапия деносумабом пациенток с постменопаузальным остеопорозом в течение десяти лет ассоциируется с постоянным снижением маркеров костного обмена, приростом МПК без терапевтического плато и низкой частотой переломов. Важно и то, что в ходе клинических исследований, включивших 10 тыс. женщин в постменопаузе с низкой костной массой или остеопорозом, были продемонстрированы благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата Пролиа, в том числе у пациенток со сниженной функцией почек^{4, 5}.

Согласно полученным данным, коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется, временное снижение уровня кальция в сыворотке крови не имеет клинического значения, отсутствует различие кожной реакции в местах инъекций препарата по сравнению с плацебо.

эндокринология

³ Lewiecki E.M., Miller P.D., McClung M.R. et al. 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. № 12. P. 1832–1841.

⁴ 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.

⁵ 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.



Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

Большинство пациенток (77%) предпочитают подкожное введение препарата каждые шесть месяцев еженедельному приему таблеток.

Завершая выступление, профессор С.В. Юренева отметила, что Пролиа по праву считается препаратом 21 в., с помощью которого

осуществляется физиологичная таргетная терапия остеопороза, отличающаяся высокой эффективностью и безопасностью.



К.м.н.
Л.А. Марченкова

Для лечения остеопороза могут использоваться только те препараты, клиническая эффективность которых в отношении снижения риска переломов доказана длительными многоцентровыми клиническими исследованиями. При выборе препарата также необходимо учитывать его преимущества, которые в определенных клинических ситуациях делают его применение предпочтительным у ранее не лечившихся пациентов. По словам заведующей отделом активного долголетия и эндокринологии и отделения реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, члена президиума Российской ассоциации по остеопорозу, к.м.н. Ларисы Александровны МАРЧЕНКОВОЙ, именно этим критериям соответствует препарат Пролиа. Важнейшим исследованием, послужившим основанием для регистрации данного препарата для лечения постменопаузального остеопороза, стало многоцентро-

Взгляд на терапию деносумабом с позиции практикующего врача: профиль и тактика ведения пациента

вое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование FREEDOM⁶. В нем изучалась эффективность деносумаба для профилактики малотравматичных переломов у женщин в постменопаузе. За три года лечения деносумабом наблюдалось статистически значимое снижение риска перелома позвонков – на 68%, бедра – на 40%, внепозвонковых переломов – на 20% в сравнении с группой плацебо.

Результаты продленной фазы исследования FREEDOM показали, что терапия деносумабом в течение десяти лет способствует значительному повышению МПК: на 21% относительно исходного уровня в позвоночнике и на 9,1% в проксимальном отделе бедренной кости⁶. Проведенный в дополнение *post hoc* анализ данных исследования FREEDOM и его продленной пятилетней фазы показал, что количество пациенток, у которых значения Т-критерия в позвонках и бедре соответствуют норме, прогрессивно возрастает в течение восьми лет терапии деносумабом.

Через восемь лет применения деносумаба признаки остеопороза в поясничном отделе позвоночника отсутствовали у 86% пациенток, в проксимальном отделе бедра – у 94%⁷. При этом профиль безопасности препарата в течение десяти лет не менялся.

Деносумаб (препарат Пролиа) доказал свою эффективность и в

лечении остеопороза у мужчин как с гипогонадизмом, так и без дефицита андрогенов. Имеющийся опыт применения препарата свидетельствует о значимом повышении МПК у мужчин с остеопорозом вне зависимости от уровня тестостерона.

Деносумаб характеризуется более мощным антирезорбтивным потенциалом, чем бисфосфонаты. Это подтверждают результаты исследования DECIDE, в котором сравнивалась эффективность деносумаба в дозе 60 мг один раз в шесть месяцев и алендроната в дозе 70 мг один раз в неделю у пациенток в период ранней менопаузы с низкой МПК⁸.

Маркеры костного обмена были статистически значимо больше подавлены у пациенток, получавших деносумаб, по сравнению с пациентками, получавшими алендронат, и прирост МПК во всех отделах скелета был выше у первых. Так, за 12 месяцев МПК в бедре в группе деносумаба увеличилась на 3,5%, в группе алендроната – на 2,6%. Аналогичные результаты получены в исследованиях по оценке эффекта годичной терапии деносумабом на прирост МПК у женщин в постменопаузе по сравнению с таковым ибандроната или ризедроната.

Лечение деносумабом характеризуется также значимым положительным влиянием на МПК кортикальной костной ткани: в продленной фазе исследования FREEDOM перевод больных

⁶ Bone H.G., Brandi M.L., Brown J.P. et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension trial // ASBMR, 2015. Abstr. ID 057237.

⁷ Ferrari S., Libanati C., Adami S. et al. Percentage of women achieving non-osteoporotic BMD T-scores at the spine and hip over 8 years of denosumab treatment // ASBMR, 2014. Poster SA0391.

⁸ 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.



Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

с плацебо на деносуаб способствовал статистически значимому повышению МПК дистальной трети лучевой кости – прирост через пять лет терапии составил 1,5%.

Метаболизм и выведение деносуаба не зависят от почечного клиренса, что позволяет использовать препарат у пациентов с остеопорозом и сниженной функцией почек. Ретроспективный анализ результатов исследования FREEDOM включал пациенток с разной скоростью клубочковой фильтрации, соответствующей четырем стадиям хронической болезни почек. Установлено, что фармакокинетика деносуаба была одинаковой у пациенток с разной скоростью клубочковой фильтрации, а его эффективность по снижению риска новых переломов не зависела от стадии хронической болезни почек. Был сделан вывод: терапия деносуабом является эффективной и безопасной у таких больных.

Удобство и частота применения препарата Пролиа обуславливают высокую приверженность пациентов лечению. В открытом рандомизированном перекрестном двухгодичном исследовании DAPS сравнивали приверженность, комплаентность и упорство больных остеопорозом при лечении деносуабом и алендронатом. Более 90% пациентов выразили удовлетворенность лечением деносуабом по таким параметрам, как форма препарата, частота и удобство применения. 92% участников исследования отдали предпочтение деносуабу, в том числе в качестве препарата для продолжения терапии остеопороза⁹.

Опубликованы десятилетние данные клинических исследований по оценке безопасности деносуа-

ба (препарата Пролиа). Программа клинических исследований включала более 10 тыс. женщин в постменопаузе и мужчин с низкой МПК или остеопорозом. Переносимость деносуаба оценена как хорошая.

Наблюдение в рамках продленной фазы исследования FREEDOM за пациентами, в течение восьми лет непрерывно принимавшими деносуаб, а также за пациентами, перешедшими на деносуаб после трехлетнего приема плацебо и принимавшими препарат в течение пяти лет, свидетельствовало о его хорошей безопасности и переносимости: частота нежелательных явлений в группах деносуаба была сопоставима с таковой в группе плацебо.

По состоянию на сентябрь 2013 г. рассчитанный объем потребления деносуаба составил 1 252 566 пациенто-лет. Обзор частоты отдельных нежелательных реакций в процессе постмаркетингового применения деносуаба в столь большой популяции выявил только четыре случая атипичного перелома бедра, 32 случая остеонекроза челюсти, восемь случаев тяжелой симптоматической гипокальциемии и пять случаев серьезной нежелательной реакции¹⁰. При этом не было отмечено непредвиденных реакций. Таким образом, соотношение пользы и риска применения деносуаба остается благоприятным. Мониторинг безопасности деносуаба в рамках клинических исследований и мероприятий по фармаконадзору продолжается.

Суммируя результаты клинических исследований и многолетний клинический опыт применения препарата, Пролиа можно рекомендовать в качестве препарата первой линии ранее не лечив-

шимся женщинам с остеопорозом и мужчинам с сенильным остеопорозом:

- ✓ в случае очень низких показателей МПК;
- ✓ выраженной потери массы кортикальной кости и высокого риска перелома костей предплечья и бедра;
- ✓ хронической болезни почек;
- ✓ предпочтения способа и частоты применения препарата;
- ✓ наличия коморбидного фона и противопоказаний к назначению других противоостеопоротических препаратов.

Препарат Пролиа назначается каждой женщине с постменопаузальным остеопорозом с высоким риском переломов любой локализации, каждому мужчине с диагнозом «сенильный остеопороз» в возрасте 70 лет и старше, которому противопоказаны бисфосфонаты (высокий риск аритмических осложнений, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта в стадии обострения и др.) либо у которого такая терапия оказалась неэффективной.

В мультицентровом рандомизированном исследовании STAND изучался эффект перевода с терапии алендронатом на терапию деносуабом¹¹. В исследование были включены 504 женщины в постменопаузе, которые ранее принимали алендронат шесть месяцев и более. Перевод на деносуаб способствовал большему снижению маркеров костного обмена и лучшему приросту МПК, чем продолжение приема алендроната.

В другом мультицентровом рандомизированном исследовании, длившемся 12 месяцев, оценивался эффект смены терапии пероральными бисфосфонатами на терапию деносуабом или золедроновой

эндокринология

⁹ Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.T. et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 1. P. 317–326.

¹⁰ Geller M., Wagman R.B., Ho P.R. et al. Findings from denosumab (Prolia®) post-marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia, and anaphylaxis // ASBMR, 2014. Poster SA0388.

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.



кислотой¹². В исследовании участвовали 643 женщины в постменопаузе, получавшие пероральные бисфосфонаты в течение двух лет и более. При сопоставимой эффективности деносумаба и золедроновой кислоты в отношении снижения риска переломов прирост МПК в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра в целом, шейке бедра и дистальном отделе лучевой кости относительно исходного уровня был статистически значимо выше при использовании первого.

Остеопороз считается мультифакториальным заболеванием и, следовательно, мультидисциплинарной проблемой. Ведением больных занимаются эндокринологи, ревматологи, неврологи, гинекологи, терапевты, травматологи. Л.А. Марченкова кратко охарактеризовала популяции больных остеопорозом, которым может быть показан препарат Пролиа. Эндокринологи наблюдают большое число пациентов с остеопорозом, развившимся на фоне эндокринных заболеваний, например эндогенного гиперкортицизма, гипогонадизма, тиреотоксикоза, сахарного диабета. Препарат Пролиа может назначаться женщинам в постменопаузе и пожилым мужчинам с остеопорозом, ассоциированным с тиреотоксикозом, гипогонадизмом, сахарным диабетом.

У пациентов с сахарным диабетом деносумаб оказывает влияние на углеводный обмен. Анализ результатов участниц исследования FREEDOM с диабетом или предиабетом продемонстрировал, что уровень глюкозы натощак у получавших терапию деносумабом был ниже, чем у получавших плацебо¹³. Ревматологи могут назначать препарат Пролиа для лечения постменопаузального остеопороза, остеопороза, развившегося на фоне ревматических заболеваний (в отсутствие глюкокортикостероидной терапии), а также при сочетании

остеопороза и заболеваний почек. По мнению Л.А. Марченковой, к общим особенностям наблюдающихся у ревматологов и эндокринологов пациентов с остеопорозом можно отнести большое число случаев первичного остеопороза, длительное применение других препаратов, в том числе бисфосфонатов, без значимого клинического эффекта. Десятилетний опыт применения препарата Пролиа, свидетельствующий о его высокой эффективности, благоприятном профиле безопасности и хорошей переносимости в течение длительного времени, позволяет считать его оптимальным для лечения пациентов с остеопорозом, у которых предыдущая терапия оказалась неэффективной. К травмотологам больные остеопорозом обращаются за помощью уже после перенесенного перелома. Большинство таких пациентов – люди старшего возраста с тяжелым коморбидным фоном. Нужно ли

лечить остеопороз, если перелом уже случился? Ответ очевиден – лечить заболевание после первичного перелома необходимо, чтобы предотвратить новые переломы. Вторичная профилактика переломов более эффективна и фармакоэкономична, чем первичная.

В заключение Л.А. Марченкова перечислила значимые клинические преимущества препарата Пролиа:

- существенный прирост МПК в позвонках и бедре, не ослабевающий при длительной терапии, и возможность достижения значений МПК на уровне остеопении или нормы;
- значимое влияние на МПК и риск перелома лучевой кости;
- возможность применения у пациентов с выраженным снижением функции почек;
- низкая частота и удобство применения;
- отсутствие системной реакции после введения.

Заключение

В основе развития остеопороза лежит избыточная продукция остеобластами RANKL. Его блокада моноклональным антителом деносумабом, зарегистрированным под торговым названием Пролиа, способствует быстрому снижению маркеров костной резорбции и увеличению минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета.

Подавляя биохимические маркеры костного обмена и повышая минеральную плотность трабекулярной и кортикальной костной ткани, Пролиа (деносумаб) эффективно предупреждает переломы позвонков, бедра, лучевой кости в течение десяти лет терапии у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Пролиа препятствует потере МПК и способствует ее повыше-

нию у мужчин с сенильным остеопорозом, при андрогенподавляющей терапии рака предстательной железы, снижает риск переломов у женщин с раком молочной железы, принимающих ингибиторы ароматазы.

Несомненными преимуществами препарата Пролиа считаются возможность назначения пациентам с почечной недостаточностью и режим применения – 60 мг один раз в шесть месяцев. Последний обеспечивает высокую приверженность лечению.

Высокая эффективность, хороший профиль безопасности и ряд дополнительных преимуществ у больных остеопорозом позволяют рекомендовать препарат Пролиа к применению в клинической практике врачей разных специальностей. 🌐

¹² Miller P.D., Pannacciulli N., Brown J.P. et al. A randomized double-blind study of denosumab compared with zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonate // ACR, 2015. Abstr. 898.

¹³ Napoli N., Vittinghoff E., Pannacciulli N. et al. Effect of denosumab on fasting glucose concentrations in postmenopausal women with osteoporosis: results from subjects with diabetes or prediabetes from the FREEDOM trial // ASBMR, 2014. Oral Presentations 1104.