



Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

Уральский
государственный
медицинский
университет

Эффективность и безопасность деносумаба при остеопорозе

О.М. Лесняк

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Лесняк, olga.m.lesnyak@yandex.ru

Деносумаб – полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к RANKL – цитокину, играющему ключевую роль в активации остеокластов. Блокируя RANKL, деносумаб подавляет образование, функционирование и выживаемость остеокластов и тем самым снижает интенсивность резорбции кости. Таким образом, деносумаб обладает антирезорбтивным действием. Это приводит к быстрому увеличению костной массы во всех отделах скелета и снижению риска позвоночных и непозвоночных переломов, в частности переломов проксимального отдела бедренной кости. Моделирование с помощью метода конечных элементов продемонстрировало увеличение прочности кости в бедре на 14,3%, позвоночнике – на 22,4%. Препарат оказывает влияние как на трабекулярную, так и на кортикальную кость. Результаты длительного лечения деносумабом свидетельствуют, с одной стороны, об обратимости эффекта в случае отмены препарата, с другой стороны, о сохраняющейся эффективности и безопасности в течение всего периода лечения. Сравнительные исследования доказали более высокую эффективность деносумаба по сравнению с бисфосфонатами. Последние исследования демонстрируют возможность его комбинации с терипаратидом.

Ключевые слова: остеопороз, лечение, деносумаб

Остеопороз – одно из самых распространенных хронических заболеваний, характеризующееся прогрессирующим бессимптомным течением. Единственным клиническим проявлением остеопороза являются низкоэнергетические переломы. Причина повышенной хрупкости костей – снижение костной массы и нарушение микроархитектоники костей.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, остеопороз диагностируется при

снижении минеральной плотности кости (МПК) более -2,5 стандартного отклонения от среднего показателя для молодых женщин (Т-критерий). Такие показатели в России имеют каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина старше 50 лет. Кроме низкой МПК факторами риска остеопоротических переломов считаются возраст, низкий индекс массы тела, отягощенный семейный анамнез, предшествующие переломы, прием глюкокортикостероидов.

Наиболее типичные для остеопороза переломы – перелом проксимального отдела бедренной кости, компрессионные переломы позвонков, а также переломы дистального отдела предплечья и проксимального отдела плечевой кости. Из-за увеличения продолжительности жизни в России прогнозируется увеличение числа пациентов с переломом проксимального отдела бедра – на 40% к 2035 г. [1].

Предупредить переломы при остеопорозе возможно, в том числе у пациентов, их уже перенесших. Так, медикаментозное лечение позволяет предотвратить дальнейшую потерю костной массы, улучшает микроархитектонику костей, увеличивает их прочность. При остеопорозе используют антирезорбтивные препараты, ведущее место среди которых занимают бисфосфонаты, эстрогены и деносумаб, а также костно-анаболические средства (аналог паратормона, терипаратид). Медикаментозные методы лечения должны быть дополнены немедикаментозными [2].

Деносумаб – моноклональное антитело к RANKL

Деносумаб – полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand). RANKL представляет собой мощный цитокин семейства фактора некроза опухоли. Это основной белок костной резорбции, который продуцируется



остеобластами. В результате его связывания с RANK на остеоклассах индуцируются их дифференцировка и активация, повышается выживаемость. Помимо RANKL остеобласты секретируют другой белок – остеопротегерин. Последний является естественным ингибитором RANKL. Благодаря остеопротегерину поддерживается баланс ремоделирования костной ткани.

Эстрогены косвенно ингибируют экспрессию RANKL и стимулируют экспрессию остеопротегерина. В период постменопаузы уровень эстрогенов снижается. Это приводит к увеличению экспрессии RANKL и снижению экспрессии остеопротегерина. Как следствие, усиливается костная резорбция. Она запускает механизмы потери костной массы и изменения микроархитектоники. В результате хрупкость костей повышается.

Связывание деносуаба (препарат Пролиа) с RANKL характеризуется высокой специфичностью и аффинностью. Физиологический эффект препарата на RANKL аналогичен действию эндогенного остеопротегерина – препятствует взаимодействию RANKL с RANK. Таким образом, деносуаб подавляет образование, снижает функционирование и выживаемость остеокластов. Уменьшается интенсивность костной резорбции. Это приводит к увеличению костной массы и прочности как кортикальной, так и трабекулярной кости.

Несмотря на то что деносуаб и бисфосфонаты относятся к одной и той же группе препаратов, механизмы их действия существенно различаются.

После подкожного введения деносуаб очень быстро попадает в сыворотку крови, достигая максимальной концентрации в течение десяти дней. В течение шести месяцев концентрация постепенно снижается. Это определило режим введения препарата – один раз в шесть месяцев.

Уровень маркера костной резорбции С-телопептида коллагена I-го типа в сыворотке крови в течение трех дней после введения

препарата снижается на 85%, далее эффект ослабевает. Такая динамика отражает обратимость действия деносуаба.

Метаболизм и элиминация деносуаба аналогичны таковым у других иммуноглобулинов: деградация до мелких пептидов и аминокислот. Длительное лечение деносуабом не сопровождается его аккумуляцией. При этом нейтрализующие антитела у пациентов не выявляются.

Возраст пациента, вес, раса, а также снижение функции почек, включая лечение гемодиализом, не оказывают влияния на фармакокинетику препарата [3].

Эффективность

Эффективность деносуаба в лечении остеопороза была доказана в ряде исследований фаз I, II и III. В исследованиях фазы II деносуаб уже в первые 12 месяцев применения способствовал повышению МПК в позвоночнике на 3–6,7% (против +4,6% для алендроната и -0,8% для плацебо), общего показателя бедра на 1,9–3,6% (против +2,1 и -0,6% для алендроната и плацебо соответственно) и дистальной части предплечья на 0,4–1,3% (против -0,5 и -2,0% соответственно).

Клинически значимые результаты эффективности деносуаба при постменопаузальном остеопорозе были получены в ходе фазы III исследования FREEDOM. Первичная конечная точка – переломы позвонков, вторичные – время до первого непозвоночного перелома и до перелома проксимального отдела бедренной кости. В исследование включались женщины в возрасте 60–91 года с Т-критерием менее либо равным -2,5, но не менее -4,0 в поясничных позвонках или в общем показателе бедра. У 23% пациенток в анамнезе зарегистрированы переломы позвонков. Всего в исследование было включено 7868 женщин. Участницам подкожно вводили один раз в шесть месяцев 60 мг деносуаба либо плацебо.

Первая часть исследования FREEDOM, продолжавшаяся

три года, показала, что на фоне лечения МПК в позвоночнике увеличилась на 8,8%, в общем показателе бедра – на 6,4%, в шейке бедра – на 5,2%. Кроме того, отмечено снижение относительного риска развития новых переломов позвонков на 68%, проксимального отдела бедренной кости – на 40%, непозвоночных переломов – на 20%. Моделирование с помощью метода конечных элементов, проведенное у части пациенток, продемонстрировало увеличение прочности кости в бедре на 14,3%, в позвоночнике – на 22,4% [3, 4].

На фоне терапии деносуабом по сравнению с терапией другими антирезорбентами (бисфосфонатами) наблюдался значительный прирост МПК в лучевой кости и шейке бедра. Результаты количественной компьютерной томографии подтвердили, что увеличение кортикальной МПК обусловлено нарастанием толщины кортикального слоя, увеличением содержания в нем минеральных веществ, снижением порозности кортикальной кости и улучшением ее расчетной прочности [3].

Таким образом, в ходе лечения деносуабом происходит увеличение МПК не только в трабекулярной, но и в кортикальной кости. Положительная динамика отмечалась рано и увеличивалась с течением времени.

Деносуаб подавляет маркеры костной резорбции. Данный эффект был отмечен уже в первые три дня после введения препарата. Через месяц уровень С-телопептида оставался ниже нормы. И сохранялся низким на протяжении шести месяцев. Необходимо отметить, что между пятым и шестым месяцами наметилась тенденция к его повышению. Сразу после введения следующей дозы деносуаба уровень С-телопептида снизился, что свидетельствовало о подавлении костной резорбции. Уровни маркеров костного метаболизма сохраняются низкими на протяжении всего периода лечения – как минимум в течение десяти лет [3, 4].

Эндокринология



Интерес представляет реакция организма на прекращение введения препарата. Поскольку деносумаб не взаимодействует непосредственно с костной тканью и не аккумулируется в ней, можно предположить, что его эффект сохраняется так долго, как долго он циркулирует в крови. Так, в группе пациентов, прекративших лечение деносумабом, концентрация С-телопептида в сыворотке крови превысила исходный уровень на 40–60% [3]. Это сопровождалось снижением МПК (за 12 месяцев – на 6,6% в позвоночнике и 5,3% в бедре). Через два года и МПК, и биохимические маркеры находились на уровне, предшествовавшем лечению. Был сделан вывод: эффект деносумаба на костную ткань и костный метаболизм полностью обратим.

Возникает вопрос: как быстро повышается риск переломов после отмены деносумаба?

Ретроспективный анализ показал, что за 24 месяца у 797 пациентов, ранее получавших две-три дозы деносумаба или плацебо, риск переломов не увеличился. При возобновлении лечения наблюдались снижение маркеров костной резорбции и повышение МПК, аналогичные таковым при инициации лечения [3]. Следовательно, прерывать лечение деносумабом необходимо лишь в крайних случаях (например, стоматологическое вмешательство), после чего его применение должно быть возобновлено.

Остеопороз, как и другие хронические заболевания, требует длительного лечения. Чтобы дать рекомендации по длительности терапии, необходимо иметь данные о сохранении клинического эффекта в течение длительного времени, а также о безопасности препарата.

К настоящему времени опубликованы результаты шести-, восьми- и десятилетних наблюдений за пациентами, принимавшими деносумаб. Уже во время исследований фазы II при ее продлении до четырех – восьми лет было показано, что увеличение МПК про-

должается. Так, общий прирост МПК позвоночника за четыре года лечения составил 9,4–11,8%, за восемь лет – 16,5%. МПК в общем показателе бедра за четыре года выросла на 4,0–6,1%, за восемь лет – на 6,8%. Наблюдалось также увеличение МПК в дистальном отделе предплечья – за восемь лет на 1,5%.

За время наблюдения маркеры костного ремоделирования сохранялись на более низком уровне от исходного. Так, через восемь лет значение С-телопептида снизилось на 65%, костной щелочной фосфатазы – на 44% [3].

В продленную фазу исследования FREEDOM (extension) вошли 4550 женщин, завершившие исследование: 2343 из них продолжили прием деносумаба (данные за десять лет терапии), 2207 были переведены с плацебо на деносумаб (данные за семь лет терапии). Ее результаты продемонстрировали дальнейшее увеличение МПК во всех отделах скелета у пациенток первой группы [5]. При этом через шесть лет частота переломов позвонков в первой группе была ниже, чем во второй. Интересно также, что в течение трех лет продленной фазы частота позвоночных переломов у пациенток первой группы была ниже, чем во время проведения основного исследования, и существенно ниже, чем во второй группе (3,8, 6,5 и 8% соответственно). Авторы высказали мнение, что для получения полной информации об эффективности препарата при остеопорозе трех лет недостаточно, поскольку наиболее интересные результаты отмечены гораздо позднее [4].

Результаты продленной фазы исследования FREEDOM показали, что средний прирост МПК за десять лет составил 21,6% в позвоночнике и 9,1% в бедре. Эффект препарата на маркеры костного метаболизма был аналогичным отмеченному ранее – подавление костной резорбции в течение шести месяцев с небольшим ослаблением к концу указанного периода. Ежегодная частота позвоночных и позвоночных переломов ос-

тавалась низкой в течение всего периода наблюдения [6].

В связи с положительным влиянием деносумаба на состояние кортикальной кости интересно проанализировать динамику МПК в области предплечья и частоту переломов этого отдела скелета на фоне длительной терапии препаратом. Установлено, что в течение первых трех лет лечения темп потери костной массы замедлялся. Следующие два года терапии способствовали клинически значимому снижению риска переломов предплечья – на 43% ($p = 0,03$) [7]. Применение только препаратов кальция и витамина D не привело к указанному эффекту.

Из сказанного можно сделать вывод: препарат можно принимать длительно.

Деносумаб и бисфосфонаты

Результаты сравнительных исследований демонстрируют, что деносумаб приводит к значительному повышению МПК во всех отделах скелета и снижению маркеров костного метаболизма по сравнению с пероральными бисфосфонатами (алендронатом, ибандронатом, ризедронатом) [3]. Так, через три месяца после введения первой дозы у пациентов, ранее не получавших антирезорбтивную терапию, снижение маркеров костного метаболизма зарегистрировано в 95–98% случаев при использовании деносумаба и 49–65% случаев при использовании алендроната. Указанная тенденция сохранялась и к девятому месяцу лечения. В отношении больных, ранее получавших бисфосфонаты, отмечено дальнейшее снижение маркеров костного метаболизма: у пациентов, перешедших на деносумаб, – в 97–100% случаев, у пациентов, оставшихся на алендронате, – в 19–50% [8].

В исследовании STAND с участием пациенток с постменопаузальным остеопорозом и низким показателем МПК (Т-критерий в среднем $-2,6$ в позвоночнике), несмотря на применение алендроната в среднем в течение трех лет, зафиксирован статистически значимо более высокий прирост МПК

эндокринология



в группе, переведенной на деносуаб, по сравнению с группой, продолжавшей терапию алендронатом. Следовательно, в случае неэффективности бисфосфонатов пациент может быть переведен на деносуаб.

Очень часто в случае неэффективности пероральных бисфосфонатов пациентов переводят на один из внутривенных бисфосфонатов, поскольку считается, что они имеют более высокую эффективность. На конференции Американской коллегии ревматологов (2015 г.) представлены результаты двойного слепого рандомизированного исследования, в которое были включены пациентки с постменопаузальным остеопорозом, не менее двух лет получавшие пероральные бисфосфонаты. Количество участниц – 643. Средний возраст – 69 лет. Продолжительность приема пероральных бисфосфонатов – 6,3 года. Т-критерий в любом участке скелета менее или равен -2,5.

Участницы были рандомизированы на две группы. Первая получала деносуаб подкожно в дозе 60 мг один раз в шесть месяцев, вторая – золедроновую кислоту внутривенно в дозе 5 мг один раз в год. Через 12 месяцев прирост МПК был существенно выше у пациенток, получавших деносуаб (в позвоночнике 3,2 против 1,1%, $p < 0,0001$). Снижение уровня С-телопептида в сыворотке крови и N-терминального пропептида проколлагена I-го типа также было значительным (-63 против -22% ($p < 0,01$) и -50 против -4% ($p < 0,01$) соответственно). По числу побочных эффектов группы не различались. Случаи остеонекроза нижней челюсти, гипокальциемии и задержки консолидации переломов зарегистрированы не были. Зафиксировано три атипичных перелома бедра: два в группе деносуаба и один в группе золедроновой кислоты [9]. Представленные результаты были подтверждены результатами когортного исследования, включившего 107 пациентов. Больные получали либо деносуаб, либо золедроновую кислоту. На фоне терапии деносуабом отмечен

более существенный прирост МПК в позвоночнике за год лечения при меньшем числе побочных эффектов. Терапия золедроновой кислотой ассоциировалась с высокой частотой гриппоподобных симптомов – 29% [10].

Деносуаб и терипаратид

В открытом одноцентровом исследовании DATA фазы II у 94 пациенток с постменопаузальным остеопорозом, ранее не получавших лечения, сравнивалась эффективность деносуаба, терипаратида, а также комбинации этих двух препаратов. Длительность лечения – 24 месяца [11]. Установлено, что, несмотря на противоположный механизм действия препаратов, наиболее эффективной была комбинированная терапия: через год прирост МПК в позвоночнике на фоне комбинированной терапии составил 9,1% (против 5,5 и 6,2% на фоне монотерапии деносуабом и терипаратидом соответственно, $p < 0,001$), в шейке бедра – 4,2% (против 2,1 и 0,8%, $p < 0,02$). При этом увеличение МПК в общем показателе бедра было выше на монотерапии деносуабом по сравнению с монотерапией терипаратидом ($p = 0,0097$). Если применение комбинации препаратов и деносуаба способствовало значимому повышению МПК во всех исследуемых участках скелета, включая дистальную треть лучевой кости, то монотерапия терипаратидом статистически значимо повышала МПК только в поясничном отделе позвоночника, в лучевой кости отмечено ее снижение.

Важно и то, что через год лечения комбинацией деносуаба и терипаратида, а также деносуабом существенно увеличилась толщина кортикального слоя в лучевой и большеберцовой костях. Однако прекращение лечения любым препаратом или их комбинацией приводило к быстрому снижению показателя.

Во второй части исследования DATA (DATA-Switch study) приняли участие пациентки, завершившие исследование DATA. Получавшие деносуаб были переведены на те-

рипаратид, получавшие терипаратид – на деносуаб. Пациентам, ранее находившимся на комбинированной терапии, был назначен деносуаб. За 48 месяцев терапии (24 месяца – основная часть исследования и 24 месяца – продленная) МПК в позвоночнике увеличилась на 18,3% в группе, перешедшей с терипаратида на деносуаб, на 14% в группе, перешедшей с деносуаба на терипаратид, и на 16,0% в группе, перешедшей с комбинации препаратов на деносуаб. Более эффективным оказалось лечение в первой и третьей группах [12]. Таким образом, исследование DATA подтвердило эффективность монотерапии деносуабом и последовательного лечения «терипаратид – деносуаб». Впервые в этом исследовании была продемонстрирована высокая эффективность одновременного применения терипаратида и деносуаба.

Деносуаб в лечении остеопороза у мужчин

Эффективность деносуаба была исследована у 242 мужчин с низкой МПК (исследование ADAMO фазы III). Сравнивалась терапия деносуабом в течение 12 месяцев в стандартной дозе 60 мг подкожно один раз в шесть месяцев и плацебо. По окончании лечения отмечен прирост МПК в позвоночнике (первичная конечная точка) на 5,7% в группе деносуаба и на 0,9% в группе плацебо. В других участках скелета также зарегистрирована статистически значимая разница с исходными данными и данными между группами. В частности, в дистальной трети предплечья МПК увеличилась на 0,9% (-0,3% в группе плацебо). Повышение МПК не зависело от уровня тестостерона, величины Т-критерия или десятилетнего абсолютного риска перелома, возраста и перенесенных ранее переломов. Лечение способствовало существенному и стойкому снижению уровня С-телопептида. Достигнутый результат сохранялся к шестому и 12-му месяцу лечения. Переносимость препарата была хорошей [13].

Эндокринология



Безопасность деносумаба

Поскольку RANK и RANKL экспрессируются не только клетками костной ткани, но и клетками иммунной системы, включая активированные Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, можно предположить, что на фоне лечения деносумабом изменятся их функции. Именно поэтому исследователи уделяют большое внимание анализу частоты возникновения различных инфекций на фоне терапии.

При лечении деносумабом женщин с постменопаузальным остеопорозом не обнаружено значимых отклонений показателей Т- и В-лимфоцитов. Несмотря на то что в исследовании FREEDOM серьезные инфекции брюшной полости, мочевыводящих путей и уха наблюдались чаще у получавших Пролиа, повышения риска сепсиса или смерти не отмечено. Более детальный клинический анализ всех случаев инфекций показал их гетерогенную этиологию и отсутствие четкой связи с введением препарата или продолжительностью его применения [14]. Интересно также, что с увеличением длительности терапии количество побочных эффектов снижалось. Так, в течение первых трех лет исследования FREEDOM панкреатит в группе деносумаба наблюдался чаще, чем в группе плацебо (0,18 против 0,08%). Однако в течение следующих трех лет терапии частота развития панкреатита сократилась до 0,09%.

Аналогичная тенденция отмечена и в отношении целлюлита. Среди получавших деносумаб три года распространенность заболевания составила 0,31% случаев, шесть лет – 0,05% (против 0,03% случаев в группе плацебо) [15]. Эпидермальные и кожные явления, такие как дерматит, экзема, сыпь (10,8%), в месте введения препарата не зафиксированы.

В единичных случаях на фоне терапии деносумабом развивается гипокальциемия. Для ее профилактики все больные должны получать препараты кальция с ви-

тамином D. Необходимо отметить, что наличие гипокальциемии является противопоказанием к приему препарата.

На этапе постмаркетинговых исследований деносумаба описаны лишь восемь случаев тяжелой симптомной гипокальциемии, в том числе с судорогами и припадками, которые быстро купировались после назначения препаратов кальция с витамином D. Все они наблюдались в течение 30 дней после введения препарата. При этом семь из восьми пациентов страдали хронической болезнью почек (фактор риска гипокальциемии). Деносумаб не выводится через почки, поэтому коррекции дозы при хронической болезни почек не требуется. Риск гипокальциемии возрастает, если клиренс креатинина ниже 30 мл/мин или пациент находится на гемодиализе [4].

Деносумаб не замедляет консолидацию переломов, не оказывает влияния на кальцификацию аорты и не увеличивает риск онкологических заболеваний [3].

Наблюдения за пациентами показали, что частота нежелательных явлений в случае длительной терапии не увеличивается.

Поскольку нижняя челюсть является участком активного ремоделирования костной ткани, а при лечении бисфосфонатами отмечены случаи остеонекроза этой области, особое внимание уделяется частоте данного осложнения при проведении антирезорбтивной терапии. Как и при применении бисфосфонатов, остеонекроз нижней челюсти чаще регистрируется у пациентов, получавших более высокие дозы препаратов. В большинстве случаев – у пациентов с костными метастазами рака.

В настоящее время в клинических исследованиях зарегистрировано лишь восемь случаев остеонекроза нижней челюсти, шесть из которых развились после четырех лет лечения [4]. Последний обзор 35 исследований продемонстрировал, что факторами риска развития остеонекроза нижней челюсти при лечении деносумабом явля-

ются экстракция зуба, низкая гигиена полости рта, использование съемных протезов и химиотерапия [16].

Атипичные переломы бедра также являются осложнениями длительной терапии бисфосфонатами. До сих пор остается неясным, насколько терапия деносумабом ассоциирована с этим осложнением. Среди пациентов, получавших деносумаб, описаны единичные случаи. Так, в продленной фазе исследования FREEDOM указаны два случая атипичных переломов бедра.

В проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в США и Канаде, с участием 935 женщин с постменопаузальным остеопорозом отмечена хорошая приверженность лечению деносумабом: через 12 месяцев после первой инъекции 82% пациенток продолжали его применение. При этом серьезные нежелательные явления зафиксированы у 7% больных, переломы – у 2% [17].

Взаимодействие деносумаба с другими лекарственными препаратами изучено плохо. Однако предполагают, что одновременное применение иммунодепрессантов (глюкокортикостероиды, химиотерапия, иммуномодуляторы) может увеличить риск инфекции [3].

Заключение

Деносумаб, представляющий собой моноклональное IgG2-антитело к RANKL, является мощным антирезорбтивным препаратом, ингибирующее действие которого на костную резорбцию приводит к повышению МПК во всех отделах скелета и снижению риска переломов. Обратимость механизма действия деносумаба обуславливает необходимость длительного, а возможно, и постоянного его применения при остеопорозе. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что эффективность деносумаба сохраняется высокой в течение всего периода лечения, каким бы длительным он ни был. При этом препарат обладает хорошим профилем безопасности. ❁

эндокринология



Литература

1. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Arch. Osteoporos. 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 67–73.
2. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Scott L. Denosumab: a review of its use in postmenopausal women // Drugs Aging. 2014. Vol. 31. № 7. P. 555–576.
4. Costa A.G., Bilezikian J.P. How long to treat with denosumab // Curr. Osteoporos. Rep. 2015. Epub ahead of print.
5. Papapoulos S., Lippuner K., Roux C. et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study // Osteoporos. Int. 2015. Vol. 26. № 12. P. 2773–2783.
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 // American Society of Bone and Mineral Research Meeting, 2015. Abstr. LB-1157.
7. Bilezikian J.P., Benhamou C.L., Lin C.J.F. et al. Denosumab restores cortical bone loss at the distal radius associated with aging and reduces wrist fracture risk: analyses from the FREEDOM extension cross-over group // American Society of Bone and Mineral Research Meeting, 2014. Abstr. 1047.
8. Brown J., Dakin P., Hadji P. et al. Can we use bone turnover markers as targets for antiresorptive treatment in postmenopausal osteoporosis? An analysis from two phase 3 clinical trials // Arthritis Rheumatol. 2015. Vol. 67. Suppl. 10. P. 515. Abstr. 365.
9. Miller P., Pannacciulli N., Brown J. et al. A randomized double-blind study of denosumab compared with zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonate // Arthritis Rheumatol. 2015. Vol. 67. Suppl. 10. P. 1181. Abstr. 898.
10. Sheedy K.C., Camara M.I., Camaco P.M. Comparison of the efficacy, adverse effects, and cost of zoledronic acid and denosumab in the treatment of osteoporosis // Endocr. Prac. 2015. Vol. 21. № 3. P. 275–279.
11. Tsai J.N., Uihlein A.V., Lee H. et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized trial // Lancet. 2013. Vol. 382. № 9886. P. 50–56.
12. Leder B.Z., Tsai J.N., Uihlein A.V. et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 386. № 9999. P. 1147–1155.
13. Orwoll E., Teglbjaerg C.S., Langdahl B.L. et al. A randomised placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density // J. Clin. Endocrin. Metab. 2012. Vol. 97. № 9. P. 3161–3169.
14. Watts N.B., Roux C., Modlin J.F. et al. Infections in postmenopausal women treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 1. P. 327–337.
15. Watts N., Brown J., Papapoulos S. et al. Safety observations with 3 years of denosumab exposure: comparison between subjects who received denosumab during the pivotal 3-year trial and subjects who crossed over to denosumab during the extension // Arthritis Rheumatol. 2015. Vol. 67. Suppl. 10. P. 491. Abstr. 347.
16. Boquete-Castro A., Gomez-Moreno G., Calvo-Guirado J.L. et al. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials // Clin. Oral. Implants. Res. 2015. Epub ahead of print.
17. Silverman S.L., Siris E., Kendler D.L. et al. Persistence at 12 months with denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: interim results from a prospective observational study // Osteoporos. Int. 2015. Vol. 26. № 1. P. 361–372.

Efficacy and Safety of Denosumab in Osteoporosis

O.M. Lesnyak

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Ural State Medical University

Contact person: Olga Mikhaylovna Lesnyak, olga.m.lesnyak@yandex.ru

Denosumab is a fully human recombinant monoclonal IgG2 antibody against RANKL, which plays a crucial role in activating osteoclasts. By blocking RANKL, denosumab suppresses development, functioning and survival of osteoclasts, thereby lowering intensity of bone resorption. Thus, denosumab exhibits antiresorptive activity resulting in rapid increase in bone mass in all parts of skeleton and decrease of vertebral and non-vertebral fractures, particularly in the proximal femur. Modelling with finite element method demonstrated that it increased bone strength in femur by 14.3%, back bone – by 22.4%. The drug influenced both trabecular and cortical bone. The results of treatment with denosumab evidence, on one hand, about reversal effect it is withdrawn and, on the other hand, about sustained efficacy and safety within entire period of treatment. Comparative examination proved higher efficacy of denosumab vs. bisphosphonates. Recent studies demonstrate an opportunity of its combination with teriparatide.

Key words: osteoporosis, treatment, denosumab

Эндокринология