

Сравнительный анализ препаратов, модифицирующих костную ткань, в лечении остеопороза

Приведены результаты сравнительного анализа бисфосфонатов и деносуемаба в лечении остеопороза как препаратов, модифицирующих костную ткань, но имеющих разный механизм действия. Показан ряд преимуществ деносуемаба перед бисфосфонатами. Однако параметры долгосрочной эффективности и некоторые вопросы безопасности применения деносуемаба являются открытыми, поэтому на нынешнем этапе было бы поспешным говорить о полном вытеснении бисфосфонатов деносуемабом. Наиболее целесообразным видится применение этих препаратов как модифицирующих костную ткань во взаимозаменяемом режиме.

Ключевые слова:

остеопороз, деносуемаб, бисфосфонаты, побочные явления, минеральная плотность кости.

Остеопороз (ОП) является самым распространенным метаболическим заболеванием скелета и характеризуется снижением прочности кости, что приводит к высокому риску переломов. Коварность ОП заключается в его длительном бессимптомном течении, при этом поражается значительная часть населения, особенно старшие возрастные группы. Эпидемический характер ОП, а также его драматические последствия, связанные с переломами, делают его социально значимым заболеванием, требующим ранней диагностики, активного лечения и профилактики.

Риск низкотравматичного перелома у людей старше 50 лет составляет 40–50 % для женщин и 13–22 % для мужчин. В связи с увеличением продолжительности жизни населения увеличивается распространенность остеопоротических переломов; так, между 1990 и 2000 гг. наблюдалось повышение распространенности переломов бедра почти на 25 % по сравнению с данными предыдущих лет [9].

Современная медикаментозная терапия ОП построена на принципах доказательной медицины, когда в ведении пациента приоритет отдается лекарственным средствам с доказанной эффективностью в рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с достаточной продолжительностью. Этими же или подобными им исследованиями обычно доказываются и рекомендуемые дозы и схемы использования лекарственных препаратов.

Препараты для лечения ОП подразделяются на 3 группы:

1) средства, преимущественно угнетающие костную резорбцию (антирезорбтивные), 2) средства, стимулирующие костеобразование, 3) средства многопланового действия [12].

Эффективность лекарственного средства в лечении ОП должна быть доказана в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, в которых первичной конечной точкой является снижение числа переломов, характерных для ОП локализаций. Также должно быть продемонстрировано снижение мар-



О.Е. Зайченко

Харьковский
национальный
медицинский
университет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Зайченко Ольга Євгенівна
к. мед. н., доцент кафедри
внутрішньої медицини № 1

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
E-mail: zaichenko1305@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
14 листопада 2013 р.

керов костной резорбции и повышение костной минеральной плотности (МП) на фоне продолжительного лечения (3–5 лет). Согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу, препаратами первой линии лечения ОП из группы антирезорбентов являются азотсодержащие бисфосфонаты и стронция ранелат. В последнее время к ним присоединился новый препарат деносуаб.

Бисфосфонаты являются стабильными аналогами естественно образующихся пирофосфатов. Они встраиваются в костный матрикс, надолго там сохраняются и подавляют костную резорбцию за счет снижения активности остеокластов. В настоящее время бисфосфонаты являются признанным методом профилактики и лечения ОП у мужчин и у женщин. Исследования, успешно проведенные на десятках тысяч пациентов, показали, что бисфосфонаты безопасны, хорошо переносятся, имеют мало побочных эффектов, подавляют костную резорбцию, способствуют повышению МП кости (МПК) и снижают риск переломов. В настоящее время в клинической практике используется несколько бисфосфонатов (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота) с различными путями и режимами введения. Наиболее известным и хорошо изученным бисфосфонатом является алендронат. Его клиническая эффективность доказана в качественных исследованиях у больных ОП, в частности, при наличии переломов позвонков (уровень рекомендаций А). Кроме того, он эффективен при профилактике ОП у женщин в постменопаузе с остеопенией (уровень рекомендаций А). В среднем алендронат снижает риск переломов различной локализации на 50 %, а риск множественных переломов позвонков — на 90 %. Бисфосфонаты имеют низкую биодоступность, а также обладают рядом побочных действий, в частности, могут вызывать воспалительные поражения и эрозии нижнего отдела пищевода. Для профилактики этого побочного эффекта и повышения биодоступности таблетку бисфосфоната необходимо принимать утром натощак, запив 1–1,5 стакана воды, после чего в течение 40–60 мин не принимать горизонтальное положение и не есть. Столь сложный режим приема, к сожалению, приводит к низкой приверженности пациентов к соблюдению рекомендаций. Известно, что через год продолжают лечение только 30 % тех больных, кто принимает бисфосфонаты ежедневно, и около 45% тех, кто принимает их раз в неделю. В последнее время появились новые бисфосфонаты, показавшие высокую эффективность и хорошую переносимость при более редком приеме, что

повышает комплаентность и приверженность пациентов к лечению. Это ибандронат, который принимается внутрь 1 раз в 3 мес, показан при постменопаузальном ОП; и золедроновая кислота, которая назначается один раз в год.

Деносуаб представляет собой новый самостоятельный класс лекарственных препаратов. Это биологический препарат — моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора фактора каппа-В (RANKL). Сам рецептор (RANK) является важнейшим звеном в активации остеокластов, однако без присутствия лиганда (RANKL) его активация не происходит. Показано, что избыточная продукция остеобластами RANKL лежит в основе развития постменопаузального ОП. Она приводит к образованию большого количества и чрезмерной активности остеокластов, что проявляется в усилении костной резорбции. Блокада RANKL соответствующим моноклональным антителом, каковым является деносуаб, приводит к быстрому снижению в сыворотке крови концентрации маркеров костной резорбции и увеличению МП костной ткани (КТ) во всех отделах скелета. Эти процессы сопровождаются снижением риска переломов, включая переломы позвоночника, проксимального бедра и других внепозвоночных переломов. Деносуаб вводится подкожно через уже заполненный препаратом шприц-тюбик 1 раз в 6 мес [5, 8].

Однако учитывая данные по доказанной эффективности новых классов препаратов (включая ингибитор остеокластов, такой как деносуаб) и их одобрение Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA), Американским обществом клинической онкологии в обновленном Руководстве по ведению пациентов с костными метастазами при раке молочной железы (2011 г.), было введено понятие, поставившее деносуаб на уровень бисфосфонатов. Использование такой новой формулировки, как «препараты, модифицирующие костную ткань (BMA)/bone-modifying-agent (BMA)» вместо значения «бисфосфонаты» указывает на изменение во взглядах [19].

Сравнительный анализ эффективности бисфосфонатов и деносуаба проводился в нескольких многоцентровых исследованиях.

Проведенное в ходе исследования третьей фазы программ DECIDE и STAND сравнение клинической эффективности деносуаба и алендроната (бисфосфоната, широко применяющегося при лечении ОП) зафиксировало преимущество деносуаба более быстро и существенно ингибировать процесс костной резорбции, а также значимо повышать показатели МП КТ на

всех участках скелета в сравнении с алендронатом. В ходе исследования оценивали влияние препаратов на МПК КТ и показатели концентрации маркеров костной резорбции у женщин в постменопаузе с низкой костной массой [7, 10, 14, 16, 17].

В исследовании DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs alEndronate) приняли участие 1188 женщин (две равные группы по 594 человека) в постменопаузе с Т-показателем бедренной кости и поясничного отдела позвоночника от $-2,0$ и ниже. Участницы одной группы получали 1 мл раствора деносумаба (60 мг) каждые 6 мес и таблетку плацебо внутрь еженедельно, другой группе раз в полгода делали инъекцию 1 мл плацебо и раз в неделю испытываемые получали таблетку алендроната (70 мг). Все женщины ежедневно принимали не менее 500 мг кальция и витамин D₃.

Первичной конечной точкой исследования было изменение общего показателя МПК бедра, нижнего поясничного отдела позвоночника, шеи и дистального отдела лучевой кости от исходных значений. Вторичные конечные точки включали динамику маркеров костной резорбции и безопасность терапии. Лечение с помощью деносумаба привело к достоверно более выраженному увеличению МПК всех анализируемых участков скелета и к более быстрому снижению маркеров костной резорбции по сравнению с приемом алендроната. Через 12 мес наблюдения в обеих группах отмечалось повышение МПК во всех отделах скелета, однако у получавших деносумаб прирост МПК был выше по сравнению с лечеными алендронатом ($p < 0,0002$). В группе пациенток, получавших деносумаб, МПК в поясничном отделе позвоночника увеличилась на 5,3 %, в общем показателе бедра — на 3,5 %, в шейке бедренной кости — на 2,4 %, в лучевой кости — на 1,1 %, а у использовавших алендронат — соответственно на 4,2; 2,6; 1,8 и 0,6 %.

Профиль безопасности был сходным у деносумаба и алендроната. Нежелательные явления встречались с одинаковой частотой в группах лечения деносумабом и алендронатом, включая случаи желудочно-кишечных расстройств, инфекции и неопластические процессы. Количество серьезных нежелательных явлений в обеих группах также было сопоставимым: 5,7 % на фоне деносумаба и 6,3 % на фоне алендроната. Всего за время исследования был зарегистрирован 221 (37,3 %) случай инфекционных осложнений при терапии деносумабом и 207 (35,3 %) случаев — алендронатом, из них наиболее часто встречались назофарингиты, инфекции верхних дыха-

тельных путей, бронхиты, инфекции мочевых путей. 77 % пациенток высказались в пользу применения инъекций 1 раз в 6 мес по сравнению с приемом 1 таблетки 1 раз в неделю.

Таким образом, сравнительное исследование (head to head) двух антирезорбтивных препаратов с разным механизмом действия показало, что деносумаб в большей степени повышает МПК позвонков, проксимального отдела бедра и предплечья, чем алендронат. К тому же большее число пациентов, получавших деносумаб, отвечало на терапию повышением МПК. На фоне лечения деносумабом происходило более значимое снижение уровня маркеров костного метаболизма СТх (через 9 мес терапии) и P1NP (через 12 мес), причем если максимальное снижение уровня СТх при лечении алендронатом наблюдалось к 3-му месяцу терапии, то при лечении деносумабом — уже через 1 мес. Несмотря на то что оба препарата повышают МПК путем снижения остеокластической костной резорбции, механизм действия и фармакодинамический профиль у них различаются. Различие в скорости снижения уровня маркера костной резорбции также может быть связано с разными механизмами действия препаратов, поскольку алендронат обладает высокой аффинностью к гидроксипатиту, инкорпорируется в костный матрикс и в основном ингибирует активность зрелых остеокластов, а деносумаб ингибирует ключевой медиатор дифференцировки, функционирования и выживаемости остеокластов RANKL [4, 7, 10, 14].

Исследования DECIDE и STAND показали быстрое снижение концентрации маркеров костной резорбции в плазме крови при лечении деносумабом. Максимальное снижение наблюдалось в первый месяц после приема препарата для СТх: 89 против 61 % у женщин, получавших алендронат ($p < 0,0001$); к третьему месяцу — 89 против 66 % ($p < 0,0001$). Снижение показателей маркеров костной резорбции аминотерминального пропептида протоколлагена 1 типа (P1NP) также было более значимо в группе против 11 % для принимавших алендронат. Максимальное снижение концентрации P1NP было отмечено через 3 мес — на 76 % в группе женщин, получавших деносумаб, против 56% в группе алендроната, и сохранялось на протяжении 12 мес лечения ($p < 0,0001$).

Содержание P1NP в группе принимавших деносумаб в первый месяц после приема снизилось на 26 %, что отличалось от таковой в контрольной группе [10].

В мультицентровом международном рандомизированном двойном слепом исследовании STAND

(Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab) изучали эффект смены терапии с алендроната на деносумаб.

В исследование были включены 504 женщины в постменопаузе возрастом 55 лет и старше с показателями МПК по Т-критерию от -2 до -4 баллов, которые ранее принимали алендронат. Часть из них была переведена на деносумаб, а часть продолжила лечение алендронатом.

Первичной точкой в исследовании являлась динамика МПК в бедре, вторичными точками — процент изменений МПК в позвоночнике и предплечье через 12 мес при лечении деносумабом в сравнении с алендронатом. Уже через 6 мес у пациенток, принимавших деносумаб, отмечены более высокие показатели МПК, чем у продолживших прием алендроната. При переходе на деносумаб через 12 мес терапии отмечалось увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости и в дистальном отделе лучевой кости по сравнению с пациентками, продолжавшими терапию алендронатом. Через 12 мес в группе деносумаба прирост МПК составил 3,03 и 1,9 % в позвоночнике и бедре, а в группе алендроната — 1,85 и 1,05 % соответственно ($p < 0,01$). В то же время изменения МПК зависели от продолжительности предшествующей терапии алендронатом. Так, увеличение МПК бедра наблюдалось в обеих группах лечения, однако более значимый прирост зафиксирован в группе пациенток, переведенных на терапию деносумабом. Кроме того, прием деносумаба привел к более выраженному снижению маркеров костной резорбции по сравнению с алендронатом [7, 10, 16, 17].

В исследовании STAND биопсию проводили у постменопаузальных женщин с низкой костной массой, предварительно леченных алендронатом, которые были рандомизированы в две группы: продолжающие лечение алендронатом (21 биопсия) и перешедшие на прием деносумаба. У всех пациенток обнаружена нормальная трабекулярная ткань, степень минерализации и нормальная остеоидная ткань. Остеомалации не было ни в одной группе, патология костного мозга зафиксирована у 1 пациентки в группе деносумаба, однако повторная биопсия, взятая на 36-м месяце терапии, не выявила изменений. Фиброз костного мозга был обнаружен у 1 пациентки, получавшей алендронат. Показатели формирования кости, такие как остеоидная поверхность и толщина остеоидной ткани, а также скорость костеобразования, были достоверно снижены у получавших деносумаб по сравнению и с плацебо, а толщина остеоидной ткани — по сравнению с получавшими алендро-

нат. Скорость минерализации, измеренная с помощью одной тетрациклиновой метки, была достоверно ниже, чем в группе плацебо и в группе алендроната, и составила 0,3 ммоль/сут. Деносумаб, как и алендронат, значительно подавлял активацию частоты ремоделирующих единиц по сравнению с плацебо, что является признаком подавления костного обмена. Таким образом, полученные данные свидетельствовали о более выраженном антирезорбтивном эффекте деносумаба по сравнению с алендронатом, особенно на размеры резорбтивной поверхности и степень минерализации [7].

Деносумаб обеспечивает более быстрое и более выраженное подавление ремоделирования КТ и более существенное увеличение МП кости во всех исследуемых участках скелета в популяции женщин в постменопаузе в сравнении с алендронатом. Уровни маркеров резорбции кости, например, сывороточного С-телопептида коллагена I типа, являющегося независимым предиктором риска переломов, максимально снижались уже в первую неделю терапии деносумабом, в то время как в группе алендроната их максимальное снижение происходило только на третий месяц терапии, и при этом было менее выраженным. Уровень маркеров формирования КТ, например, N-терминального пропептида проколлагена I типа, был сопоставимым в группах деносумаба и алендроната.

Чрезвычайно важными являются отличия механизмов действия деносумаба и бисфосфонатов на тканевом и клеточном уровнях. На тканевом уровне деносумаб, вероятно, уменьшает общее количество новых единиц ремоделирования за единицу времени путем ингибирования остеокластогенеза, в результате чего снижается суммарная скорость ремоделирования. Эта теория может объяснить более выраженное снижение маркеров костной резорбции при терапии деносумабом по сравнению с алендронатом. Это также объясняет более выраженный рост МПК и уменьшение количества новых полостей костной резорбции при использовании деносумаба по сравнению с алендронатом.

Недавние гистоморфометрические исследования биоптатов кости свидетельствуют об уменьшении узурации поверхности кости при переходе с терапии алендронатом на деносумаб по сравнению с продолжением терапии алендронатом.

Что касается клеточного уровня, то быстрое связывание деносумаба с лигандом RANK позволяет получить быстрый антирезорбтивный ответ. Напротив, бисфосфонаты должны быть сначала включены в костный матрикс до их поглощения остеокластами, что замедляет их антирезорбтив-

ный эффект, а также не позволяет достичь равномерного распределения по всему скелету. Остеокласты успевают резорбировать значительное количество КТ, прежде чем достигнут матрикса, содержащего бисфосфонаты. Только на данном этапе начинает проявляться эффект бисфосфонатов, что и может объяснить наблюдаемую задержку в снижении уровней маркеров костной резорбции и увеличении МПК. Это также объясняет меньший размер и количество полостей резорбции при применении деносумаба.

Исследования с прямым сравнением алендроната и деносумаба показали более выраженное увеличение МПК, компактного вещества кости при использовании деносумаба. Результатом этого, по всей видимости, является сокращение частоты невертебральных переломов (на 20–30 %) при применении деносумаба по сравнению с традиционными препаратами для лечения ОП [2, 4, 7, 9–11].

Сравнительные исследования деносумаба у женщин с постменопаузальным ОП были проведены одно за другим. В исследование II фазы для определения наиболее эффективной дозировки и схемы приема деносумаба были включены 412 женщин в постменопаузе с низкой МПК (Т-критерий в позвоночнике от –1,8 до –4,0, в проксимальном отделе бедра — от –1,8 до –3,5. Эффективность препарата оценивали по влиянию на МПК и биохимические маркеры; длительность наблюдения составила 48 мес. Все пациентки были рандомизированы в 9 групп, сопоставимых по демографическим и другим базовым характеристикам. В 7 группах 319 женщин получали деносумаб в виде подкожных инъекций двойным слепым методом в разных дозировках (6, 14, 30 мг 1 раз в 3 мес; 14, 60, 100, 210 мг 1 раз в 6 мес); 46 женщин получали плацебо; 47 женщин участвовали в открытом исследовании и принимали алендронат 70 мг 1 раз в неделю. Все участницы исследования, помимо основной терапии или плацебо, получали 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D₃. Из 412 пациенток, включенных в исследование, 337 (82 %) планомерно закончили двухлетний период лечения, следуя одной и той же схеме приема препарата. Затем 307 (75 %) пациенток продолжили исследование и 265 (64 % от первичной когорты) получали лечение в течение 48 мес.

Почти у 100 % женщин, получавших деносумаб, отмечалось повышение МПК в позвонках и в проксимальном отделе бедра по сравнению с исходным уровнем, в то время как в группе плацебо у 72,4 % выявлено снижение МПК в позвоночнике и у 83 % — в бедре. У пациенток, принимавших деносумаб в течение 48 мес, прирост

МПК в позвоночнике составил от 9,4 до 11,8 %, в то время как в группе плацебо этот показатель снизился на 2,4 %. В проксимальном отделе бедра МПК увеличилась от 4 до 6,1 % в группах лечения и снизилась на 3,5 % в группе плацебо ($p < 0,001$). Также было отмечено достоверное увеличение МПК от 1 до 1,7 % в предплечье, в точке 1/3 лучевой кости, в то время как в группе плацебо потеря МПК в этой области составила 4,7 % ($p < 0,001$). Достоверное повышение МПК в дистальном отделе (1/3) лучевой кости свидетельствовало о влиянии деносумаба на кортикальную кость, что не отмечалось ранее при лечении другими антиостеопоротическими препаратами. Этот феномен, по-видимому, связан с разным механизмом действия антирезорбтивных препаратов. Механизм действия бисфосфонатов заключается в связывании их с резорбтивной поверхностью, площадь которой в кортикальной кости значительно меньше, чем в трабекулярной. Деносумаб является полностью человеческим моноклональным антителом к RANKL, которое подавляет формирование и активность остеокластов без связывания с костным матриксом, поэтому и воздействие деносумаба на кортикальную кость более выражено, чем у бисфосфонатов. Дальнейшие исследования с помощью КТ высокого разрешения 3D подтвердили данное предположение.

После прекращения приема деносумаба в группе пациенток, принимающих препарат в дозе 210 мг в 6 мес в течение 24 мес, отмечалось снижение МПК в течение последующего года во всех исследованных отделах скелета почти до первоначального уровня, что свидетельствовало об отсутствии последствия препарата, характерного для бисфосфонатов. Бисфосфонаты, связываясь с пирофосфатом, остаются в крови надолго, а деносумаб, являясь антителом, исчезает из крови в среднем через 6 мес после подкожного введения. Уровень маркеров костной резорбции (СТх) и костеобразования (КС-ЩФ) в течение 2 лет после остановки терапии деносумабом возвращался к исходному. Возобновление терапии деносумабом в группе пациенток, принимавших по 30 мг препарата через 3 мес после 1 года перерыва (но уже в дозе 60 мг через 6 мес), привело к увеличению МПК в позвоночнике на 9 %, в бедре на 3,9 %. В дистальном отделе лучевой кости МПК оставалась стабильной в период отдыха от терапии, а при возобновлении лечения повысилась на 1,8%. Несмотря на повышение уровня СТх, после отмены терапии практически у всех женщин концентрация маркера резорбции оставалась на уровне референсных значений для женщин в постменопаузе [4, 7, 10, 11].

Эффективность деносумаба по влиянию на качество и структуру кости была изучена в исследованиях II и III фазы. Во вторичном анализе исследования II фазы (posthoc analysis), проведенном T. Beck и соавт., оценивалось влияние деносумаба на геометрию проксимального отдела бедра и МПК через 2 года после начала терапии.

Для этих целей использовалась денситометрическая программа «структурный анализ бедра», которая выполнялась на сканах бедра, отобранных путем рандомизации из трех групп пациентов (38–39 сканов), которые получали деносумаб в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес подкожно, или алендронат 70 мг 1 раз в неделю перорально, или плацебо. Были исследованы следующие параметры: осевой момент сопротивления (Section Modulus – Bending Stress), отражающий устойчивость кости к силе, действующей неравномерно на наружную поверхность кости с максимальной нагрузкой на наружные края; площадь поперечного сечения после исключения всех полостей, занятых костным мозгом и мягкими тканями (Cross-Sectional Area – Axial Compression Stress) – показатель устойчивости кости при равномерном распределении нагрузки в поперечном сечении кости; кортикальный индекс (Cortical Buckling Ratio), показывающий устойчивость кортикального слоя кости при сжимающих нагрузках, в том числе при сгибании (нарушение баланса толщины кортикального слоя и толщины самой кости). Эти параметры экстраполируются на биомеханические показатели истинной прочности кости, определяемые только в экспериментальных условиях. Все параметры измерялись в трех участках: шейке бедра, межтрохантерной области и проксимальном диафизе. При лечении деносумабом во всех отделах отмечалась достоверно большая устойчивость к изгибающей нагрузке через 2 года терапии по сравнению с плацебо и немного больше, чем при лечении алендронатом, за исключением диафиза, где к 1-му году терапии этот показатель был достоверно выше у деносумаба. Устойчивость к осевым нагрузкам была у деносумаба достоверно выше плацебо во всех трех отделах и выше, чем у алендроната, в межтрохантерной области и диафизе. Достоверно улучшался при лечении деносумабом по сравнению с плацебо, а в области диафиза и по сравнению с алендронатом еще один показатель – кортикальный индекс, свидетельствующий о чувствительности кости к локальному изгибу [4, 7, 10, 11, 17, 18].

Метаанализ масштабных рандомизированных контролируемых исследований препаратов с доказанной антипереломной эффективностью и

одобренными для использования у людей дозами показал, что эффективная антиостеопоротическая терапия снижает общую смертность независимо от возраста и предшествующих позвоночных или периферических переломов. Все рандомизированные контролируемые исследования продолжались не менее 12 мес и в процессе исследования наблюдались 10 случаев смерти и более. В анализ были включены все крупные исследования, отобранные из регистра Кохрановской библиотеки и Медлайн с сентября 2008 г., и тезисы научных конференций, опубликованных в журнале Американского общества костных и минеральных исследований (ASBMR) с 2000 по 2008 г. В первичный анализ были включены 8 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались следующие препараты: ризедронат, стронция ранелат, золедроновая кислота и деносумаб. В результате метаанализа было показано, что эффективная антиостеопоротическая терапия ассоциируется со снижением риска смерти на 11 % (OR = 0,89; $p < 0,036$), особенно у пожилых и немощных пациенток с высоким риском переломов.

В клинических исследованиях было показано, что деносумаб способен снижать риск позвоночных и периферических переломов, не уступая в этом алендронату, который считается референс-стандартом антиостеопоротической терапии. Являясь препаратом с оригинальным таргетным механизмом действия, подавляющим костную резорбцию, деносумаб отличался от алендроната более значимым повышением МПК во всех исследованных участках скелета и снижением маркеров костной резорбции. Профиль переносимости препарата сравним с плацебо и алендронатом [11, 17, 18].

Имеет место дискуссия относительно риска развития нежелательных явлений (НЯ) при применении деносумаба и бисфосфонатов. Высказывались опасения относительно потенциального воздействия деносумаба на другие органы и системы ввиду участия лиганда RANK в других физиологических процессах, например в функционировании иммунной системы. В большинстве опубликованных клинических испытаний с деносумабом общая частота НЯ и частота серьезных НЯ были сопоставимы с плацебо и алендронатом. Только в двух исследованиях сообщилось о некотором увеличении частоты кожной сыпи и госпитализаций, связанных с инфекциями, в группе деносумаба по сравнению с плацебо в течение 24 мес лечения. Однако особенности сыпи не указывали на то, что это может быть лекарственная реакция, в большинстве случаев она была локализованной. Что касается

инфекций, то они протекали без каких-либо особенностей, были преимущественно внебольничными и хорошо отвечали на стандартную антибактериальную терапию. Стоит отметить, что общая частота инфекций была сходной при применении деносумаба и плацебо [2, 4, 14, 16, 17].

В исследованиях DECIDE, STAND и FREEDOM, которые на сегодняшний день являются крупнейшими клиническими исследованиями по этому препарату, не было существенных различий по общей частоте НЯ или серьезных НЯ между пациентами, получавшими деносумаб, плацебо либо алендронат [2, 4, 14, 17].

В настоящее время клинически подтверждено, что деносумаб обладает благоприятным профилем долгосрочной безопасности. По данным М. Leonard и соавт., частота нежелательных явлений у пациентов, получавших терапию деносумабом, не отличалась от таковой в контрольной группе. Анализ результатов рандомизированных клинических исследований и 6-летнего изучения деносумаба свидетельствует о том, что лечение препаратом хорошо переносится и в целом безопасно для больных ОП [10, 13].

Дискутабельным вопросом является риск атипичных переломов как в отношении деносумаба, так и бисфосфонатов. Данные метаанализов, *post-hoc* анализов клинических испытаний бисфосфонатов в отношении атипичных переломов противоречивы. Не найдено метаанализов и рандомизированных клинических испытаний, статистически достоверно доказывающих связь атипичных переломов с длительным лечением ОП бисфосфонатами. Несмотря на редкость атипичных переломов и сомнительные доказательства их связи с терапией бисфосфонатами, врачи и пациенты должны быть информированы о такой возможности. Обсуждаются принципы рационального планирования терапии бисфосфонатами. Рекомендуются использование практики «отдыха от лекарств», основанной на сохранении терапевтического эффекта бисфосфонатов в течение длительного периода (годы) после их отмены. Предложены клинические рекомендации по снижению риска осложнений терапии бисфосфонатами, диагностике и лечению атипичных переломов для специалистов, занимающихся лечением ОП, переломов и их последствий. Для доказательства достоверной связи атипичных переломов бедра с длительным лечением ОП бисфосфонатами необходимы дополнительные эпидемиологические и клинические исследования.

Бисфосфонаты являются эффективными и достаточно безопасными препаратами, снижающими риск переломов любых локализаций при

ОП. Клинические преимущества их использования несопоставимы с сомнительным риском атипичных переломов [3, 6].

Министерство здравоохранения Канады и фармацевтическая компания Amgen также сообщают о возможном риске атипичных переломов бедренной кости, связанных с применением лекарственного средства деносумаб (denosumab), которое реализуется в Канаде под торговым названием «Пролиа» (Prolia). Они могут возникать даже при отсутствии сильного физического воздействия на кость и в отдельных случаях появляются на обеих ногах. Однако специалисты отмечают, что риск атипичного перелома очень низкий и составляет приблизительно 1 случай на 10 тыс. пациентов. Несмотря на это, врачи должны информировать пациентов, принимающих препарат «Пролиа» (деносумаб), о возможном риске развития данного побочного эффекта. Пациенты должны обязательно сообщать лечащему врачу о появлении новой или необычной боли в районе бедра, тазовой или паховой области, так как такие проявления могут быть симптомами атипичного перелома [1, 2, 4].

Был проведен анализ потенциальных механизмов, которые могут объяснить развитие остеонекроза челюсти (ОНЧ) и атипичного перелома бедра (АПБ), включающих подавление процессов костного метаболизма, торможение ангиогенеза, инфекции, воспаление и модуляцию иммунных ответов. ОНЧ определяется как наличие персистирующего участка обнаженной кости в полости рта после 8 нед консервативной терапии. Гистологически некроз и воспаление часто сочетаются с признаками инфекции, последовательность развития которых пока остается неясной. В последние годы *in vitro* выявлены признаки, свидетельствующие о том, что содержащие азот бисфосфонаты могут уменьшать устойчивость слизистой оболочки полости рта к инфекции, а также оказывать воздействие на моноциты и макрофаги, ухудшая тем самым механизмы защиты полости рта, и, возможно, приводить, в конечном счете, к воспалению и некрозу. Супрессия остеокластической резорбции кости может ухудшить удаление подвергшихся некрозу участков кости на начальных стадиях ее поражения. Гистологически не было подтверждено нарушение процессов ангиогенеза, играющих важную роль в механизмах заживления дефектов слизистой оболочки рта, несмотря на выявленные *in vitro* признаки ухудшения под влиянием азотсодержащих бисфосфонатов реакций репарации. Возникновение ОНЧ у больных, получавших деносумаб, который лишен антиангиогенных свойств, свидетельствует о том, что

сосудистые эффекты не играют важной роли в этих процессах [15]. Таким образом, патофизиологическая основа как ОНЧ, так и атипичных переломов бедра остается до конца не ясной и требует проведения дальнейших исследований.

В заключение следует сказать, что результаты сравнительного анализа показали ряд преимуществ деносумаба перед бисфосфонатами. Од-

нако параметры долгосрочной эффективности и некоторые вопросы безопасности применения деносумаба являются открытыми, поэтому на нынешнем этапе было бы поспешным говорить о полном вытеснении бисфосфонатов деносумабом. Наиболее целесообразным видится применение этих препаратов как модифицирующих костную ткань во взаимозаменяемом режиме.

Список литературы

1. Безопасность лекарств // Бюллетень Научного центра экспертизы лекарств и медицинских технологий.— 2013.— Вып. 18, № 1, апрель.
2. Головач И.Ю. Инновационные подходы к лечению вертебральных переломов у пациентов с остеопорозом: ингибитор RANKL деносумаб // Здоров'я України.— 2013.— № 1 (24).— С. 25—26.
3. Голубев Г.Ш. Атипичные переломы бедра при длительном лечении бисфосфонатами (критический обзор литературы) // Травматология и ортопедия России.— 2013.— № 1 (67).— С. 113—126.
4. Килимчук В. Пролиа™ (деносумаб) — инновационная терапия остеопороза // Здоров'я України.— 2012.— № 4 (10).— С. 3—4.
5. Лесняк О.М., Закроева А.Г. Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности // Лечащий врач (Кардиология /Ревматология/Коллоквиум).— 2012.— № 7.— С. 94—100.
6. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Бисфосфонаты в терапии постменструального остеопороза // Лечащий врач.— 2007.— № 2.— С. 2—4.
7. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Деносумаб — первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза // Современная ревматология.— 2012.— № 3.— С. 68—73.
8. Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 272 с.— (Серия «Клинические рекомендации»).
9. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Достижения и перспективы в лечении остеопороза // Профилактическая медицина.— 2009.— № 6.— С. 21—26.
10. Сагаловски С., Шёнерт М. Остеопороз и его клеточно-молекулярные механизмы развития: поиск молекул-мишеней для новых средств лечения заболевания // Медичні перспективи.— 2012.— № 1.— С. 19—31.
11. Скрипникова И.А., Косматова О.В., Оганов Р.Г. Инновационные методы лечения остеопороза: ингибиторы RANKL // Профилактическая медицина.— 2011.— № 2.— С. 23—30.
12. Яблунский Н.И., Лысенко Н.В. Остеопороз. В помощь практическому врачу.— Харьков, 2011.— 172 с.
13. Baron R., Ferrari S. et al. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects // Bone.— 2011.— Vol. 48.— P. 677—692.
14. Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, Phase 3 trial // J. Bone Min. Res.— 2009.— 24.— P. 153—161.
15. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw // Osteoporos Int.— 2011.— Dec; 22 (12).— P. 2951—2961.
16. Kendler D.L., Benhamou C.L., Brown J.P. et al. Effects of denosumab vs alendronate on bone mineral density (BMD), bone turnover markers (BTM) and safety in women previously treated with alendronate // J. Bone Min. Res.— 2008.— 23 (Suppl.).— P. S473.
17. 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.— Jan; 25 (1).— P. 72—81.
18. Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: now and the future Lancet.— 2011.— 377.— P. 1276—1287.
19. Van Poznak C.H., Temin S., Yee G.C. et al. ASCO Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer // Journal of Clinical Oncology.— 2011.— Mar; 29 (9).— P. 1221—1227.

О.Є. Зайченко

Харківський національний медичний університет

Порівняльний аналіз препаратів, що модифікують кісткову тканину, у лікуванні остеопорозу

Наведено результати порівняльного аналізу бисфосфонатів та деносумабу в лікуванні остеопорозу як препаратів, що модифікують кісткову тканину, але мають різний механізм дії. Показано низку переваг деносумабу перед бисфосфонатами. Проте параметри довгострокової ефективності та деякі питання безпеки застосування деносумабу залишаються відкритими, тому на нинішньому етапі було б поспішним говорити про повне витіснення бисфосфонатів деносумабом. Найбільш доцільним убачається застосування цих препаратів як модифікаторів кісткової тканини на рівні взаємозаміни.

Ключові слова: остеопороз, деносумаб, бисфосфонати, побічні явища, мінеральна щільність кістки.

О.Ye. Zaichenko

Kharkiv National Medical University

Comparative study of bone tissue modifying drugs in osteoporosis treatment

The article presents the results of the comparative study of bisphosphonates and denosumab as bone tissue modifying drugs with different mechanism of action in osteoporosis treatment. A number of advantages of denosumab over bisphosphonates has been shown. However, the long-term efficacy and safety parameters of denosumab require further investigation, that's why to make conclusions now about the complete substitution of bisphosphonates by denosumab does not have sense. The most rational method seems to be the use these bone tissue modifying drugs in interchangeable and substitutable regimen.

Key words: osteoporosis, denosumab, bisphosphonates, side effects, bone mineral density.