

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНОСУМАБА У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Н. Михайлова, кандидат медицинских наук
РМАПО, Москва
E-mail: nephrology@mail.ru

Дано патогенетическое обоснование применения препарата Деносуаб. Приведены результаты основных клинических исследований, проведенных к настоящему времени и характеризующих его эффективность и безопасность как у больных остеопорозом, так и в популяции пациентов с разной степенью снижения функции почек.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

Процессы резорбции и костеобразования в норме «сцеплены» друг с другом, т.е. повышение активности одного процесса обязательно влечет за собой повышение активности другого, так что сохраняется равновесие между вновь образуемой костью и разрушением старой [13]. Это обеспечивает постоянное обновление костной ткани без риска потери костной массы и переломов. Сцепленное функционирование остеобластов и остеокластов регулируется множеством системных факторов — паратиреоидным гормоном (ПТГ), эстрогенами, кальцитриолом (Д-гормон), факторами роста (трансформирующий фактор роста- β , инсулиноподобный фактор роста IGF, фактор роста фибробластов FGF) и др. Но пути взаимодействия между остеокластами и остеобластами в микроокружении кости, *per se*, были открыты сравнительно недавно и названы системой RANK—RANKL—OPG.

Рецептор — активатор ядерного фактора κ B (RANK) — экспрессируется преостеокластами и способен связываться с лигандом RANKL — гликопротеином, продуцируемым остеобластами и являющимся членом суперсемейства лигандов, известным также как фактор некроза опухоли (ФНО) [7, 11]. Связывание RANK с RANKL приводит к активации и дифференциации преостеокластов в остеокласты, их созреванию и снижению апоптоза, а следовательно, к усилению процессов резорбции. Остеобласты также продуцируют растворимый рецептор-ловушку для RANKL — остеопротегерин (OPG) [1]. OPG присоединяется к RANKL и блокирует возможность его соединения с RANK, тормозя тем самым дифференциацию преостеокластов в зрелые клетки и препятствуя процессу резорбции. Концентрации RANKL и OPG модулируются противоположными биологическими состояниями. Например, эстрогены снижают выработку RANKL, а в эстрогендефицитном состоянии происходит повышение продукции RANKL. Когда концентрация RANKL в микроокружении костного мозга превышает концентрацию OPG, повышается резорбция кости. Если концентрация OPG, продуцируемого остеобластами, выше, резорбция снижается. Таким образом, баланс между остео-

бластпродуцируемыми RANKL и OPG является определяющим фактором регуляции резорбции внутренней костной микроокружением [2]. Следует отметить, что RANKL синтезируется не только остеобластами, но и Т-лимфоцитами и дендритными клетками. У RANKL-дефицитных мышей наряду с остеопорозом (ОП) наблюдаются недостаточное формирование лимфатических узлов и сниженная дифференциация лимфоцитов, что указывает на участие RANKL не только в метаболизме кости, но и в функционировании иммунной системы [14, 23].

Открытие системы RANK—RANKL—OPG стимулировало поиск новых препаратов, способных путем воздействия на эту систему снизить резорбцию кости при ОП. Вначале внимание было сосредоточено на OPG, однако появление нейтрализующих антител к синтезированному OPG не позволило сделать его терапевтическим препаратом (так как можно было ожидать связывания этими антителами не только синтезированного, но и эндогенного OPG и блокирования его действия). Деносуаб — полностью гуманизированное высокоспецифичное моноклональное антитело к RANKL — действует так же, как OPG, но не индуцирует образование нейтрализующих антител, поскольку имеет другую структуру. Помимо этого, Деносуаб не присоединяется к ФНО-апоптоз-индуцирующему лиганду (TRAIL, фактор выживания для опухолевых клеток) и не оказывает значимого влияния на количество Т- и В-лимфоцитов [35, 37]. Деносуаб метаболизируется и выводится ретикулоэндотелиальной системой [38] в отличие от других широко применяющихся антирезорбтивных препаратов — бифосфонатов (БФ), которые экскретируются почками.

В процессе фармакокинетического исследования (I фаза), в котором приняли участие 49 женщин в постменопаузе (продолжительность — не менее 1 года), были определены оптимальная доза и частота подкожного введения Деносуаба: 60 мг 1 раз в 6 мес [2]. В дальнейшем расширение показаний к терапии Деносуабом при костных метастазах карцином привело к обоснованию другого режима дозирования и частоты введения для этих больных — 120 мг ежемесячно. Исследования терапии Деносуабом в онкологической популяции позволили уточнить профиль безопасности препарата, так как лечение существенно более высокими дозами Деносуаба могло бы выявить неочевидные при низких дозах нежелательные явления (НЯ) [27].

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНТРОЛИРУЕМЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (РКИ) ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНОСУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОП

В 1-е исследование эффективности и безопасности Деносуаба II фазы были включены 412 женщин с постменопаузальным ОП, рандомизированных в 9 групп: 7 групп различались дозами Деносуаба и интервалами между введениями (6, 14, 30 мг 1 раз в 3 мес и 14, 60, 100 и 210 мг 1 раз в 6 мес); 2 группы были группами сравнения — со стандартной терапией алендронатом в дозе 70 мг перорально 1 раз в неделю и приемом плацебо. В первые 2 года исследования максимальное повышение минеральной плотности кости (МПК) во всех отделах скелета было более значительным, а снижение уровней маркеров обмена кости — более выраженным, чем при лечении алендронатом [26]. В группе лиц, получавших плацебо, МПК снижалась. Это начальное 2-летнее исследование было затем продлено до 4, 6 и 8 лет [26, 30]. В дизайне исследования было предусмотрено прекращение приема Деносуаба на 1 год у части испытуемых,

затем – возобновление лечения. После отмены Деносуаба показатели резорбции возрастали, даже незначительно превосходили начальный уровень к концу 36 мес исследования, а затем стабилизировались. Если лечение Деносуабом возобновлялось, показатели резорбции (С-телопептид – СТХ – и N-телопептид – НТХ – костного коллагена 1-го типа) вновь снижались, а МПК возрастала [29]. После 6 и 8 лет применения Деносуаба были получены дополнительные данные о его фармакодинамике – повышение МПК продолжалось, не выходя на плато, как при использовании других антирезорбтивных препаратов. Возможно, эта особенность влияния Деносуаба на МПК связана с более широким покрытием области ремоделирования и более выраженным снижением резорбции, чем при применении алендроната [30]. Интересно, что снижение СТХ при этом прекращалось, даже имелась тенденция к некоторому его нарастанию (но всегда в пределах референсных значений для женщин в постменопаузе). Данные исследования показывают, что длительное применение Деносуаба не ассоциируется со снижением показателей резорбции до уровня ниже нормы и, следовательно, не сопровождается риском развития адинамического заболевания скелета (АЗС). Генез стабилизации показателей резорбции остается неясным, но, вероятно, имеет отношение к внутренним механизмам ответа кости на нагрузку (механостатическим механизмам) [6], а не к тахифилаксии, поскольку снижение СТХ на 1-м и 5-м годах лечения было одинаковым.

К настоящему времени проведено несколько РКИ III фазы: DEFEND, DECIDE, STAND и FREEDOM.

Целью исследования DEFEND было предотвращение развития ОП в менопаузе. 332 женщины в раннем постменопаузальном периоде (средний возраст – 56 лет) [4] со средним T_s -1,6, ранее не получавшие Деносуаб, были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1: получавшие Деносуаб (60 мг в месяц) и плацебо. Первые 2 года показали, что Деносуаб достоверно повышал МПК во всех отделах скелета и снижал показатели резорбции. По истечении 2 лет 252 женщины продолжили участие в исследовании в течение еще 2 лет [4]. На этом этапе все участницы получали плацебо, так что в одной группе участницы получали плацебо 4 года, а в другой – 2 года Деносуаб и 2 года – плацебо. У пациенток, леченных Деносуабом, после отмены препарата МПК снижалась до исходного уровня к 24–36 мес исследования, причем в поясничных позвонках уровень МПК выходил на плато, а в бедренных костях и предплечье продолжал снижаться. Показатели резорбции повышались до исходного уровня, что свидетельствует о необходимости непрерывной длительной терапии Деносуабом.

В исследовании DECIDE сравнивали эффективность Деносуаба и алендроната в параллельных группах у 1189 женщин в ранней постменопаузе с низкой массой кости [9]. МПК бедра возрастала на 3,5% при лечении Деносуабом и на 2,6% – при лечении алендронатом ($p < 0,0001$). В других отделах скелета под влиянием Деносуаба прирост МПК также был достоверно выше, чем при терапии алендронатом. Снижение показателей резорбции кости было более выраженным в группе Деносуаба. Сравнение влияния препарата на частоту переломов не изучалось.

STAND – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, проводившееся в параллельных группах; пациентов переклещали с терапии алендронатом на Деносуаб [20]; 504 женщины (средний возраст – 67 лет), получавшие алендронат в течение

6–192 мес (медиана – 36 мес), были рандомизированы в 2 группы: Деносуаб (60 мг подкожно 1 раз в 6 мес) и алендронат (70 мг перорально 1 раз в неделю на 12 мес). Для обеспечения «заслепленности» сравниваемых препаратов в группе Деносуаба больные получали также таблетки плацебо 1 раз в неделю, а в группе алендроната – подкожно инъекцию плацебо 1 раз в 6 мес. МПК бедра возросла на 1,9% у получавших Деносуаб против роста на 1,05% у оставшихся на терапии алендронатом. В позвонках прирост МПК составил 3,3% у получавших Деносуаб и 1,85% – алендронат. Преимущество терапии Деносуабом перед терапией алендронатом было статистически достоверным ($p < 0,0001$).

Наибольшим по количеству участников и отличающимся максимальной предполагаемой продолжительностью (10 лет) было исследование FREEDOM. В исследование были включены 7808 женщин (средний возраст – 72,3 года); среднее снижение T_s поясничных позвонков -2,8, у 23% пациенток имелись предшествующие переломы позвонков [10]. Больные составили 2 равные по численности группы, получавшие Деносуаб и плацебо. Через 3 года в группе Деносуаба отмечено снижение относительного риска переломов позвонков на 68%, переломов бедра – на 40%, других переломов – на 20%. После 3 лет больные из группы плацебо были переведены на прием Деносуаба. Недавно были опубликованы данные, полученные за 5 лет исследования [31]. Снижение частоты переломов после 5 лет было еще более значимым. Проведенный в дополнение *post hoc* анализ [5] выявил высокую эффективность Деносуаба в снижении частоты переломов бедра в группе высокого риска (старше 75 лет, с T_s в области шейки бедра ниже -2,5). Частота переломов бедра к 36 мес исследования в этой группе у больных, леченных Деносуабом, была меньше на 62%, чем у распределенных в группу плацебо. Интересно, что снижение частоты переломов было значимым уже через 12 мес лечения. Столь ранняя эффективность не описана для каких-либо других антирезорбтивных средств.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНОСУАБА У БОЛЬНЫХ СО СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

Сочетание ОП и снижения функции почек широко распространено в популяции лиц старшего возраста [19, 28]. По данным Национального исследования здоровья и питания III (NHANES III, США), 85% женщин с ОП имеют снижение функции почек от легкой до умеренной степени [22]. Другое обширное исследование пожилых людей (средний возраст – 71,3 года) показало, что более чем у 50% из них скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин, в том числе у 3% – < 30 мл/мин [18]. Несмотря на высокую частоту обоих состояний, лечебные возможности в отношении ОП у людей с заболеваниями почек ограничены. Азотсодержащие пероральные БФ – препараты, наиболее широко используемые в настоящее время для лечения ОП – выводятся почками и не рекомендуются для лечения ОП у пациентов с IV и V стадиями хронической болезни почек (ХБП) (что соответствует снижению СКФ до уровня < 30 мл/мин) [24, 25]. Это связано с полученными на ранних этапах исследования данными о нефротоксичности БФ в экспериментах на крысах и с недостаточным количеством РКИ использования БФ у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [33].

Нефротоксичность была отмечена при внутривенном введении БФ больным с дегидратацией, предшествующей

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА
У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬ-
НОМ ПЕРИОДЕ И СЕНИЛЬНОГО
ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН**

**КАК ВЫ МОЖЕТЕ
ЗАЩИТИТЬ ВАШИХ
ПАЦИЕНТОВ ОТ
ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ
ПЕРЕЛОМОВ?**

 **пролия**
деносумаб

МОЩНАЯ ЗАЩИТА ОТ ПЕРЕЛОМОВ

Краткая информация о препарате Пролия (деносумаб)

Раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850 от 14 октября 2011 г.

Фармакологические свойства

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Показания к применению

Лечение постменопаузального остеопороза. Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию. Лечение сенильного остеопороза у мужчин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Гипокальциемия.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Пролия не рекомендуется для применения у беременных женщин.

Поскольку известно, что потенциально деносумаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

Способ применения и дозы

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в одобренной инструкции по применению препарата.

Побочное действие

Часто (≥ 1 из 10): инфекции мочевыводящих путей, респираторные инфекции, ишиалгия, катаракта (у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы), запор, сыпь, боль в конечностях; **нечасто (≥ 1 из 1000 и < 1 из 100):** дивертикулит, воспаление подкожной клетчатки; инфекции уха, экзема (включая дерматиты, аллергические дерматиты, атопический дерматит, контактный дерматит); **редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$):** реакции гиперчувствительности, гипокальциемия (при применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролия), остеонекроз челюсти; **очень редко ($< 1/10\ 000$):** атипичный перелом бедренной кости.

Особые указания

Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролия. Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется контроль концентрации кальция у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии.

У пациентов, получающих препарат Пролия, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки.

Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациентов в группе препарата Пролия. Атипичные переломы бедренной кости – подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости – могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Пролия, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости, и также должно быть исследовано контралатеральное бедро. Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (производное латекса).

Пролия содержит такое же активное вещество (деносумаб), как и Эксджива. Пациенты, получающие Пролия, не должны принимать препарат Эксджива.

За дополнительной информацией по препарату Пролия обращайтесь: ООО «Амджен», 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 8, блок 1, 7-й этаж
Тел.: +7 (495) 745 04 78
Факс: +7 (499) 995 19 65

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

AMGEN[®]

ООО «Амджен»:
123317, Москва,
Пресненская набережная, д. 8/1, эт. 7
Тел.: +7 (495) 745 04 78
Факс: +7 (499) 995 19 65

 GlaxoSmithKline

ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»:
121614, Москва, Крылатская ул., д. 17/3, эт. 5
Тел.: +7 (495) 777 89 00
Факс: +7 (495) 777 89 01
www.glaxosmithkline.ru

RUS-PR-AMG-024-2013

щим снижением функции почек или мультиморбидностью [16]. В преclinical стадиях Деносуаба не оказывал нефротоксического воздействия на клетки нефрона при концентрации до 100 мкмоль/л, в то время как БФ оказывали нефротоксическое действие, начиная с концентрации 10 мкмоль/л [32].

Метаболизм и выведение Деносуаба не зависят от почечного клиренса, что повышает возможность использования Деносуаба у больных с ОП и снижением функции почек. Для оценки такой возможности был проведен вторичный анализ результатов исследования FREEDOM [17]. Все участницы были разделены на 4 группы в зависимости от уровня СКФ: у 73 женщин функция почек соответствовала IV стадии ХБП (СКФ – 29–15 мл/мин), у 2817 – III стадии (СКФ – 59–30 мл/мин), у 4069 – II стадии (СКФ – 89–60 мл/мин), у остальных 842 – I стадии (СКФ – 90 мл/мин и выше). Не было ни одной женщины с V стадией ХБП. Женщины с IV стадией ХБП были старше, с меньшей массой тела, у них было хуже состояние здоровья и снижены физические функции, ОП был выражен больше, чем у пациенток с I стадией ХБП. Анализ полученных данных показал, что снижение риска новых переломов не зависело от стадии ХБП. Снижение риска переломов позвоночника было достоверным во всех группах, за исключением группы с IV стадией ХБП из-за малого числа участниц. МПК также повышалась независимо от степени снижения СКФ, и магнитуда увеличения МПК статистически не различалась в группах со II, III и IV стадиями ХБП. Приведенные данные свидетельствуют о том, что лечение Деносуабом (по 60 мг подкожно 1 раз в 6 мес в течение 36 мес) является эффективным и безопасным у пациентов с ХБП I–IV стадий. Не выявлено достоверного влияния стадии ХБП на эффективность лечения. При оценке профиля безопасности не отмечено разницы в уровне кальция в сыворотке крови, частоте НЯ, в том числе – серьезных (СНЯ), в развитии инфекций или сердечно-сосудистых осложнений у больных с разными стадиями ХБП в течение 3 лет. Однако выводы, сделанные на основе этого анализа, имеют известные ограничения, поскольку из исследования были исключены больные с выраженным вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ); СКФ определялась расчетным путем; никто из женщин не имел V стадии ХБП, а число больных с IV стадией ХБП было небольшим; в исследование не включали также больных с исходной гипокальциемией и недостаточностью витамина D.

Недавно были опубликованы данные о фармакокинетике, фармакодинамике и безопасности Деносуаба, введенного однократно в дозе 60 мг подкожно больным (n=55) с разной степенью снижения функции почек [3] (12; 13; 13; 9; 8 с I, II, III, IV и V стадиями ХБП, соответственно). Женщин – 51%, 69% принадлежали к белой расе. Средний возраст больных – 64,0±15,0 года. В группе больных с V стадией ХБП 63% принадлежали к черной расе. Закончили исследование 95% пациентов (3 больных отозвали информированное согласие на участие в исследовании по причинам, не относящимся к НЯ). Повышение уровня ПТГ было более значимым у больных с IV и V стадиями ХБП; исходный уровень кальция в сыворотке крови в группах не различался. Продолжительность исследования – 16 нед.

Фармакокинетика Деносуаба (максимальная концентрация, кривая концентрации в зависимости от времени после инъекции, площадь под кривой концентрации) была одинаковой во всех группах. В каждой группе лечение Деносуабом сопровождалось быстрым снижением уровней

маркеров резорбции, и затем они оставались сниженными до конца исследования. Как и ожидалось, показатели резорбции были выше в группах с СКФ<30 и <15 мл/мин, но относительное их снижение было одинаковым (65–85%). Отмечена положительная корреляция между максимальной степенью снижением СТХ и уровнем исходного ПТГ (коэффициент корреляции Спирмена – 0,449); коррелятивные связи с исходным уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ) были существенно менее тесными (коэффициент корреляции – 0,181); 80% больных имели хотя бы 1 НЯ (соответственно по группам: 50; 77; 92; 89 и 100%). Большинство НЯ носили легкий или умеренный характер. Клинически значимые НЯ были в целом у 10% больных. Отмечались боли в конечностях (15% случаев), тошнота (11%). В целом у 7 больных отмечен низкий уровень кальция – от 1,9 до 2,0 ммоль/л и у 5 – <1,9 ммоль/л. У 2 (4%) больных гипокальциемия была признана серьезной, поскольку потребовала госпитализации для внутривенных инфузий раствора глюконата кальция. У 1 из этих больных гипокальциемия имела клинические проявления в виде онемения кожи вокруг рта и онемения и покалывания кожи на обеих ногах. У всех больных уровень кальция в сыворотке крови нормализовался к концу исследования.

Больные с уровнем кальция <1,9 ммоль/л не принимали препараты кальция и витамин D. При ковариантном анализе была отмечена недостоверная тенденция к связи между степенью снижения функции почек и гипокальциемией. Не было выявлено статистически достоверной связи между гипокальциемией и такими показателями, как возраст, раса, пол, стадия ХБП, уровни кальция и фосфора в сыворотке крови, уровень ПТГ и витамина D. Возможно, это обусловлено малым числом обследованных.

Ни у одного больного не было отмечено появления анти-тел к Деносуабу. Кроме снижения уровней кальция, фосфора и ЩФ (но уровень ЩФ оставался в пределах нормальных референсных значений), не отмечалось других лабораторных изменений на фоне терапии Деносуабом. Функция почек оставалась стабильной у всех больных, за исключением 1, у которого была начата заместительная терапия (гемодиализ) на 55-й день исследования в связи со снижением уровня СКФ с 14 до 6 мл/мин.

ДАННЫЕ О БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ДЕНОСУАБОМ

Учитывая присутствие RANKL в дендритных клетках и лимфоцитах, теоретически можно предположить, что вмешательство в функционирование системы RANK–RANKL–OPG может привести к снижению активности иммунных процессов и повышению частоты возникновения инфекций, опухолей, а также, возможно, сердечно-сосудистых осложнений. Анализ данных всех проведенных исследований II и III фазы показал, что только в исследовании FREEDOM среди случаев СНЯ кожные инфекции (обозначившиеся как воспаление подкожной клетчатки или рожистое воспаление) встречались достоверно чаще в группе Деносуаба (0,3 против 0,1% в группе плацебо). В то же время среди зафиксированных НЯ различия в частоте инфекций между группами не было. Случаев оппортунистических инфекций не отмечено. Единственными НЯ, которые достоверно чаще выявлялись в группе Деносуаба, чем в группе плацебо (10,8 против 8,2%; p<0,0001), были эпидермальные и дермальные (дерматиты, экзема, гиперемия, сыпь). У онкологических больных с иммунодефицитом вследствие основного заболевания и химиоте-

рапии также не отмечалось большей частоты инфекций у получавших Деносу́маб, чем в группе плацебо, хотя Деносу́маб применялся при этой патологии в более высоких дозах (120 мг в месяц) [36].

В инструкции по применению Деносу́маба сниженная функция почек не упоминается в качестве противопоказания к его использованию. Действительно, фармакокинетика и фармакодинамика Деносу́маба не зависят от функции почек, но следует учесть, что при V стадии ХБП, помимо ОП, как правило, имеется сопутствующая патология – ВГПТ или АЗС. ВГПТ сопровождается ускорением обмена кости. Повышенное количество вновь образующейся кости может быть минерализовано за счет кальция, высвобождающегося из резорбированной кости. По механизму, сходному с синдромом «голодной кости» после паратиреоидэктомии [8] у больных с высокообменным заболеванием кости, после 1-й дозы Деносу́маба эндогенное поступление кальция из кости быстро снижается, но депозиция кальция и фосфора в матрикс остается повышенной. За время, требующееся для адекватной минерализации недавно образованного остеоида, может возникнуть гипокальциемия даже при дополнительном обеспечении кальцием. И, хотя в целом в исследовании FREEDOM как в первые 3 года, так и в пострегистрационном периоде до 5 лет, не отмечалось различия в частоте гипокальциемии у больных, получавших Деносу́маб и плацебо, целесообразно тщательно мониторировать уровень кальция в сыворотке крови у пациентов с IV–V стадиями ХБП после инъекции Деносу́маба и вовремя восполнять его дефицит при необходимости.

При АЗС дальнейшее снижение обмена кости может привести к усилению внескелетной кальцификации [15]. Гистоморфометрическое исследование показало отсутствие тетрациклиновых меток (индикатора минерализации новой кости) у 19 из 33 (36%) больных, получавших Деносу́маб, которым производилась биопсия кости. У больных, получавших плацебо, отсутствия тетрациклиновых меток не выявлено [34]. Клиническое значение этого явления не ясно. Отмечается, что уровень СТХ у больных без меток и у тех, кто имел единичную или двойную тетрациклиновую метку, не различался. В исследовании DECIDE после отмены Деносу́маба производились биопсии кости, которые показали наличие тетрациклиновой метки, но оценивать эти данные затруднительно, поскольку до отмены Деносу́маба биопсия не производилась. Можно ожидать, что у больных с исчезнувшей на фоне лечения тетрациклиновой меткой после отмены Деносу́маба метка возвратится, но пока это является предметом изучения.

В исследовании FREEDOM было показано, что степень кальцификации в группах с разной СКФ была одинаковой у получавших Деносу́маб и плацебо, по крайней мере – при оценке кальцификации аорты по боковым снимкам абдоминального сегмента [12].

Не было отмечено остеонекрозов нижней челюсти или атипичных субтрохантерных переломов бедра, о которых упоминается в других исследованиях по ОП. В исследовании, в котором сравнивали эффекты Деносу́маба (ежемесячно в дозе 120 мг) и золендроновой кислоты (ЗК) в лечении костных метастазов у онкологических больных в течение 3 лет, отмечена более низкая частота остеонекрозов челюсти при использовании Деносу́маба по сравнению с таковой при использовании ЗК (1,3 против 1,8%) [36].

Деносу́маб – сравнительно новый препарат, его применение ограничено небольшими сроками в 5–6 лет, поэтому

на многие вопросы ответы пока не получены. В частности, не определена адекватная продолжительность терапии, поскольку снижение показателей резорбции и повышение МПК не всегда сопровождается повышением качества кости (микроархитектоника и кортикальная порозность). Несмотря на то, что приверженность пациентов терапии Деносу́мабом (1 раз в 6 мес) выше, чем при частом приеме таблетированных препаратов [21], удерживать больных в многолетних рандомизированных исследованиях достаточно трудно; поэтому обсервационные исследования в реальной практике тоже могут внести вклад в ответ на данный вопрос. Парентеральное введение Деносу́маба и его высокая специфичность практически исключают возможность взаимодействия с другими препаратами, что существенно для лечения пожилых больных с мультиморбидной патологией, принимающих одновременно большое количество лекарственных средств.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности, благоприятном профиле безопасности Деносу́маба и ряде его преимуществ перед БФ у больных с ОП, в том числе – у имеющих снижение функции почек. В РКИ, в которые включали >900 женщин в постменопаузе, получавших Деносу́маб в течение периода до 6 лет [26, 29, 30], у <1% больных уровень кальция в крови был ниже референсных значений, и все эти случаи были клинически незначимыми. В то время как в ранние исследования не включали больных с СКФ <35 мл/мин, главное плацебоконтролируемое исследование, в которое были включены 7808 женщин, не имело ограничений по уровню СКФ. В этом исследовании эффективность Деносу́маба не зависела от стадии ХБП, и не было получено достоверных данных о влиянии I–IV стадий ХБП на частоту и тяжесть гипокальциемии [17]. Исследование G. Block и соавт. [3] показало, что потенциальная опасность гипокальциемии выше у больных с тяжелым нарушением функции почек (V стадия ХБП), и следует уделять повышенное внимание мониторингу уровня кальция и восполнению его недостатка у этих больных.

Литература

1. Bekker P., Holloway D., Nakanishi A. et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* – 2001; 16: 348–60.
2. Bekker P., Holloway D., Rasmussen A. et al. A single-dose placebocontrolled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* – 2004; 19: 1059–66.
3. Block G., Bone H., Fang L. et al. A Single-Dose Study of Denosumab in Patients With Various Degrees of Renal Impairment // *J. Bone Miner. Res.* – 2012; 27 (7): 1471–9.
4. Bone H., Bolognese M., Yuen C. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008; 93: 2149–57.
5. Boonen S., Adachi J., 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; 96 (6): 1727–36.
6. Bonewald L. The amazing osteocyte // *J. Bone Miner. Res.* – 2011; 26: 229–38.
7. Boyle W., Simonet W., Lacey D. Osteoclast differentiation and activation // *Nature.* – 2003; 423: 337–42.
8. Brasier A., Nussbaum S. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery // *Am. J. Med.* – 1988; 84: 654–60.
9. Brown J., Prince R., 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; 24: 153–61.

10. Cummings S., San Martin J., McClung M. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 361: 756–65.
11. Eghbali-Fatourehchi G., Khosla S., Sanyal A. et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women // *J. Clin. Invest.* – 2003; 111: 1221–30.
12. Egbuna O., Cheung A., Siddhanti S. et al. Treatment of Osteoporosis by RANKL Inhibition with Denosumab in Women at High Cardiovascular Risk and with Renal Impairment Does Not Accelerate Vascular Calcification // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010; 21 (10): 640.
13. Eriksen, E. Cellular mechanisms of bone remodeling // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2010; 11: 219–27.
14. Gallagher J. Advances in bone biology and new treatments for bone loss // *Maturitas.* – 2008; 60: 65–9.
15. Hruska K., Mathew S., Lund R. et al. The pathogenesis of vascular calcification in the chronic kidney disease mineral bone disorder: the links between bone and the vasculature // *Semin. Nephrol.* – 2009; 29: 156–65.
16. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM168579.pdf>.
17. Jamal S., Ljunggren E., Stehman-Breen C. et al. Effects of Denosumab on Fracture and Bone Mineral Density by Level of Kidney Function // *J. Bone Miner. Res.* – 2011; 26 (8): 1829–35.
18. Jassal S., von Muhlen D., Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study // *J. Bone Miner. Res.* – 2007; 22: 203–10.
19. Jones C., McQuillan G., Kusek J. et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998; 32: 992–9.
20. Kendler D., Roux C., Benhamou, C. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // *J. Bone Miner. Res.* – 2010; 25: 72–81.
21. Kendler D., McClung M., Freemantle N. et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate // *Osteoporos Int.* – 2011; 22: 1725–35.
22. Klawansky S., Komaroff E., Cavanaugh P. et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population // *Osteoporos. Int.* – 2003; 14: 570–6.
23. Kong Y., Boyle W., Penninger J. Osteoprotegerin ligand: a common link between osteoclastogenesis, lymph node formation and lymphocyte development // *Immunol. Cell. Biol.* – 1999; 77: 188–93.
24. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002; 39: 1–266.
25. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int.* – 2009; 113: 1–130.
26. Lewiecki E., Miller P., McClung M. 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; 22: 1832–41.
27. Lipton A., Steger G., Figueroa J. et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases // *J. Clin. Oncol.* – 2007; 25: 4431–7.
28. Looker A., Orwoll E., Johnston C. et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III // *J. Bone Miner. Res.* – 1997; 12: 1769–71.
29. McClung M., Lewiecki E., Bolognese M. et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover results of an 8 year phase 2 clinical trial // *J. Bone Miner. Res.* – 2011; (Suppl. 1, ahead of print).
30. Miller P., Bolognese M., Lewiecki E. 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; 43: 222–9.
31. Papapoulos S., Man Z., Mellstrom D. et al. Five-year denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis: results from the first two years of the freedom trial extension // *Osteoporosis Internat.* – 2011; 22 (1): 25.
32. Padagas J., Colloton M., Shalhoub V. et al. The receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor osteoprotegerin is a bone-protective agent in a rat model of chronic renal insufficiency and hyperparathyroidism // *Calcif. Tis. Int.* – 2006; 78: 35–44.
33. Perazella M., Markowitz G. Bisphosphonate nephrotoxicity // *Kidney Int.* – 2008; 74: 1385–93.
34. Reid I., Miller P., Brown J. et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies // *J. Bone Miner. Res.* – 2010; 25: 2256–65.
35. Schwarz E., Ritchlin C. Clinical development of anti-RANKL therapy // *Arthritis Res. Ther.* – 2007; 9 (1): 7.
36. Stopeck A., Lipton A., Body J. et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study // *J. Clin. Oncol.* – 2010; 28: 5132–9.
37. Suda T., Takahashi N., Udagawa N. et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families // *Endocr. Rev.* – 1999; 20: 345–57.
38. Wypych J., Li M., Guo A. et al. Human IgG2 antibodies display disulfide-mediated structural isoforms // *J. Biol. Chem.* – 2008; 283: 16194–205.

PROSPECTS FOR USING DENOSUMAB IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

*N. Mikhailova, Candidate of Medical Sciences
Russian Medical Academy of Postgraduate Training, Moscow*

The use of Denosumab is pathogenetically warranted. The paper gives the results of recent basic clinical trials characterizing the efficacy and safety of the drug in patients with osteoporosis and in a patient population varying reductions in renal function.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, chronic kidney disease, glomerular filtration rate.