

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

помнить, что нестероидные противовоспалительные препараты могут усилить побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Таким образом, учитывая значительную частоту развития системного ОП у больных РА, особенно при длительном приеме ГК, высокий риск возникновения переломов, необ-

ходимо исследовать состояние МПК в области позвоночника и шейки бедренной кости и при наличии факторов риска развития ОП назначить больному противоостеопоротические препараты, среди которых предпочтение следует отдать БФ и их комбинации с витамином D<sub>3</sub> и кальцием.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Фармакотерапия остеопороза. Применение препарата Тевабон. РМЖ 2011;25:1538–42.
2. Гукасян Д.А., Власова И.С., Насонов Е.Л. Особенности генерализованного остеопороза у больных РА. Остеопор и остеопат 1999;3:14–7.
3. Белых Е.В., Меньшикова Л.В. Вторичный остеопороз у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2000;4:32.
4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А. Остеопороз при ревматических заболеваниях: роль глюкокортикоидов. Клини мед 1997;10:12–8.
5. Четина Е.В., Крылов М.Ю., Демин Н.В. и др. Ассоциация полиморфизма T (861-20) C трансформирующего фактора роста (ТФР) β1 с минеральной плотностью кости и экспрессией гена ТФРβ1 при постменопаузальном остеопорозе. Науч-практич ревматол 2012;51(2):50–5.
6. Маслова К.А., Крылов М.Ю., Торощова Н.В. и др. Полиморфизм генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе. Науч-практич ревматол 2008;3:8–15.
7. Белых Е.В. Факторы риска развития вторичного остеопороза у больных ревматоидным артритом. Остеопор и остеопат. Тез росс конгр по остеопор 2003;55.
8. Kaz H., Jonson D., Kerry S. et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004;43:1267–71.
9. Лесняк О.М., Бахтиярова С.А., Голобородько К.Н. и др. Качество жизни при остеопорозе. Проспективное наблюдение пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра. Остеопор и остеопат 2007;3:4–8.
10. Попов А.А., Изможерова Н.В., Гаврилова Е.И. и др. Оценка влияния перенесенных переломов лучевой кости на качество жизни жителей Екатеринбурга, страдающих постменопаузальным остеопорозом. Остеопор и остеопат 2007;3:9–11.
11. Барышева Ю.В., Ершова О.Б., Белосельский Н.Н. Качество жизни у женщин с ревматоидным артритом и остеопорозом. Остеопор и остеопат 2002;3:6–12.
12. Dukas L., Bischoff H.A., Lindpainter L.S. et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community dwelling elderly population with minimum calcium intake of more than 500 mg daily. J Am Geriatr Soc 2004;52:230–6.
13. Наумов А.В. Кальций и витамин D: от остеопороза до полиморбидности сердечно-сосудистых заболеваний. Леч врач 2012;4:36–9.
14. Plotkin L., Manolagas S., Bellido T. Dissociation of the proapoptotic effects of bisphosphonates on osteoclast from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. J Bone 2006;39:443–52.
15. Bone H.G. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. New Engl J Med 2004;350:1189–99.
16. Silverman S.L., Schousboe J.T., Gold D.T. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? Osteopor Int 2011;22:21–6.
17. Piscitelli P., Marcucci G., Parri S. et al. Compliance to antifracture treatments in Tuscany: a regional survey based on institutional pharmaceutical dataset. Clin Cases Miner Bone Metab 2011;8(3):62–5.
18. Лялина В.В., Мылов Н.М., Дмитриева Е.Г. и др. Изучение переносимости алендроната 70 мг в неделю и причины отмены лечения у больных постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики. Остеопор и остеопат 2007;3:31–5.

## Деносумаб – первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза

О.А. Никитинская, Н.В. Торощова  
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

*Заболеваемость остеопорозом (ОП) неуклонно увеличивается. Практикующие врачи, длительно наблюдающие больных ОП, часто задают вопросы о продолжительности лечения тем или иным препаратом, особенно в случаях тяжелого ОП и высокого риска новых переломов, когда эти препараты применялись в течение нескольких лет, о возможности и необходимости перевода больного с одной терапии на другую. Важное значение при организации помощи пациентам с ОП имеют индивидуальная переносимость лекарств, а также приверженность длительному лечению. Низкая комплаентность (<80%) ведет к уменьшению эффективности противоостеопоротических препаратов в предотвращении риска переломов, что ухудшает конечный результат лечения по сравнению с показателями, полученными в ходе клинических исследований, доказавших целесообразность их приема. С целью более качественной профилактики и лечения ОП разрабатываются новые противоостеопоротические препараты, изучается кратность их использования. В статье представлены данные о первом генно-инженерном препарате для лечения постменопаузального ОП – деносумабе, механизме его действия, эффективности и безопасности при многолетнем назначении, возможности перехода на его применение после лечения бисфосфонатами.*

**Ключевые слова:** остеопороз, профилактика, лечение, деносумаб.

**Контакты:** Наталья Владимировна Торощова [epid@irramn.ru](mailto:epid@irramn.ru)

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

*Denosumab is the first gene engineered agent for the treatment of osteoporosis*

O.A. Nikitinskaya, N.V. Toroptsova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The incidence of osteoporosis (OP) is growing steadily. Practitioners who long follow up patients with OP frequently ask questions about the duration of treatment with this or that drug particularly in cases of severe OP and at high risk for new fractures when these agents have been used for years and about the possibility and necessity of switching of the patient from one to other therapy. Individual drug tolerance and long-term treatment adherence are of fundamental importance in organizing care to patients with OP are of fundamental importance. Low (<80%) compliance gives rise to the lower efficacy of antiosteoporotic drugs in preventing the risk of fractures, worsening the end result of treatment as compared to that obtained in the clinical trials proving the expediency of their intake. For the more qualitative prevention and treatment of OP, novel antiosteoporotic drugs are being designed and the frequency of their administration investigated. The paper gives data on denosumab, the first gene engineered drug for the treatment of postmenopausal OP, on the mechanism of its action, efficacy and safety during its long-term use, and on the possibility of switching to its usage after bisphosphonate treatment.*

**Key words:** osteoporosis, prevention, treatment, denosumab.

**Contact:** Nataliya Vladimirovna Toroptsova [epid@irramn.ru](mailto:epid@irramn.ru)

В нашей стране официальная регистрация остеопороза (ОП) как самостоятельного заболевания началась более 10 лет назад. За это время выявляемость его выросла почти в 5 раз, однако ожидаемое количество таких пациентов в десятки раз больше, что подтверждают эпидемиологические исследования, проведенные в России.

С 1995 г. во всем мире, в том числе и в России, для лечения ОП активно назначаются препараты класса бисфосфонатов (БФ) – лекарственные средства первой линии выбора с высокой эффективностью в отношении снижения риска переломов. В последние 7 лет широкое применение в клинической практике получил еще один препарат – стронция ранелат. В клинических исследованиях показана эффективность этих препаратов при длительном (10-летнем) использовании. Однако практикующие врачи часто задают вопросы о продолжительности лечения, особенно при тяжелом ОП и высоком риске новых переломов у пациентов, которые в течение нескольких лет использовали эти препараты, о возможности и необходимости перевода больного с одной терапии на другую. Немаловажное значение в организации помощи пациентам с ОП имеют и индивидуальная переносимость лекарств, а также приверженность лечению. Хорошо известно, что низкая комплаентность (<80%) приводит к снижению эффективности противоостеопоротических препаратов в предотвращении риска переломов, а следовательно, конечный результат лечения не достигает значений, полученных в ходе клинических исследований (рис. 1). Поэтому постоянно ведется поиск новых противоостеопоротических средств, изучается кратность их использования, что позволит улучшить профилактику и лечение ОП.

В конце 2011 г. в России был зарегистрирован первый генно-инженерный препарат для лечения постменопаузального ОП деносуаб (Пролиа®, Amgen), который представляет собой полностью человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора кβ (RANKL), относящегося к лигандам семейства ФНО. Препарат обладает высокими средством к RANKL и специфичностью: он не связывается с другими родственными молекулами ФНО (ФНО α и β, TRAIL или CD 40L) [2, 3].

Костная резорбция осуществляется за счет экспрессии стромальными клетками костного мозга и остеобластами, а также мезенхимальными стволовыми клетками, активированными Т-лимфоцитами, синовиальными фибробластами RANKL под воздействием так называемых прорезорбтив-

ных и кальцитропных факторов. Этот лиганд связывается с рецептором RANK, находящимся на клетках остеокластического ряда, что приводит к созреванию остеокластов (ОК) и их активному функционированию (рис. 2) [4]. По мере созревания остеобласт начинает синтезировать еще один гликопротеин – остеопротегерин (OPG), который действует как ловушка для RANKL, в результате чего он не соединяется со своим рецептором, приводя к торможению дифференцировки и созревания ОК. Характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и OPG. Факторы, которые влияют на выработку этих веществ, представлены в таблице. При наступлении менопаузы снижается экспрессия OPG, следствием чего является превалирование костной резорбции над костеобразованием. Деносуаб, подобно OPG, оказывает антирезорбтивное действие благодаря снижению дифференцировки, активности и жизнеспособности ОК, связывая RANKL и предотвращая его взаимодействие с рецептором RANK (см. рис. 2).

О деносуабе как антирезорбтивном препарате, обладающем дозозависимым эффектом, стало известно в 2004 г., когда были опубликованы первые результаты его применения у здоровых женщин в постменопаузе [2]. Затем одно за другим были проведены исследования деносуаба у женщин с постменопаузальным ОП. В первом таком исследовании оценивали эффективность и безопасность различных доз (6; 14; 30; 60; 100 и 210 мг) и режимов подкожного введения препарата (каждые 3 или 6 мес) и его эффектов при прекращении и последующем возобновлении терапии. В зависимости от дозы и интервала приема деносуаба через 12 мес терапии прирост минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника составил от 3,0 до 6,7%, в общем показателе бедра – от 1,9 до 3,6%, а в лучевой кости – от 0,4 до 1,3%, в то время как в группе плацебо отмечалась отрицательная динамика во всех изучаемых отделах скелета (0,8; 0,6 и 2% соответственно; p<0,001) [5]. Через 24 мес терапии положительный эффект деносуаба в отношении МПК сохранялся, при этом полученные данные свидетельствовали о том, что дозы 30 мг каждые 3 мес и 60 мг каждые 6 мес обеспечивали наиболее выраженное терапевтическое действие [6]. Часть пациенток через 2 года прекратила прием деносуаба, что привело уже через 1 год к снижению МПК как в поясничном отделе позвоночника на 6,6%, так и в бедре на 5,3%, при этом отмечалось повышение

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

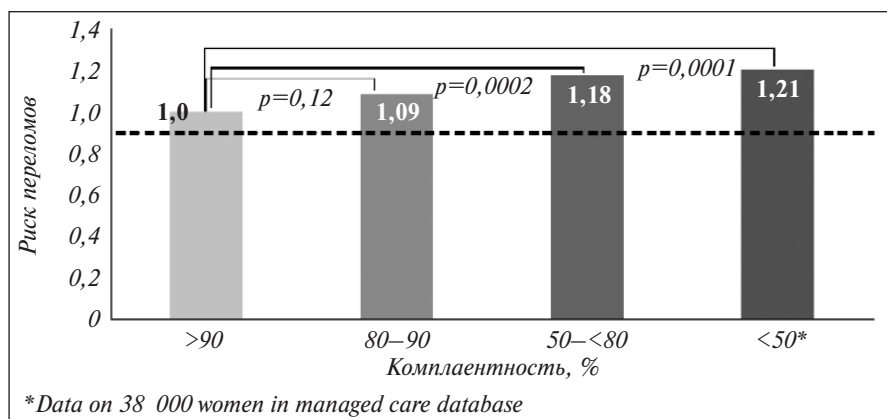


Рис. 1. Повышение риска переломов в зависимости от комплаентности пациентов с ОП [1]

ние МПК и подавление маркеров костной резорбции [7].

Среди нежелательных явлений (НЯ) чаще всего регистрировались инфекции верхних отделов дыхательных путей, артралгии, боль в спине, при этом со временем (а период наблюдения составил 6 лет) профиль безопасности деносуаба не менялся [8].

Важнейшим исследованием, послужившим основанием для регистрации данного препарата для лечения ОП у женщин в постменопаузе, явилось 3-летнее рандомизированное двойное слепое исследование FREEDOM, в котором деносуаб применяли в дозе 60 мг подкожно

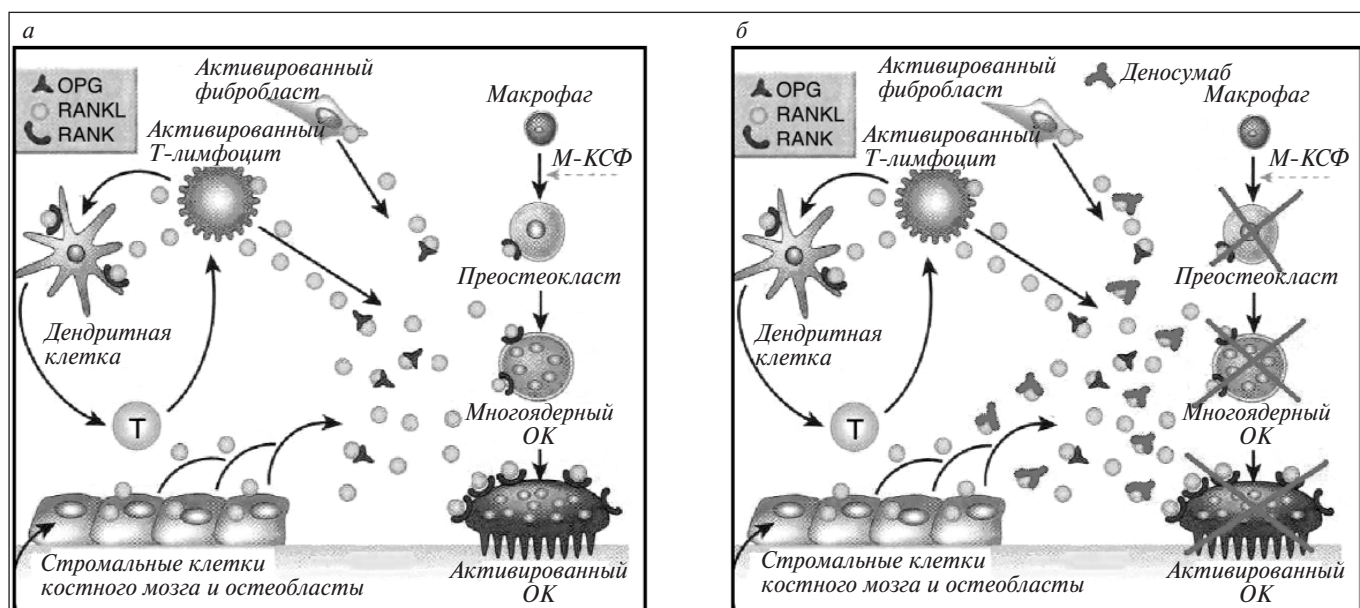


Рис. 2. Схема контроля костного обмена (RANK/RANKL/OPG; а) и патогенетическое действие деносуаба (б)

уровня маркеров костного обмена до значений, зарегистрированных на момент включения в исследование.

В исследовании II фазы женщины одной группы принимали алендронат, что позволило сравнить новый препарат с уже хорошо зарекомендовавшим себя. Деносуаб оказывал сходное с алендронатом действие на МПК позвоночника и более выраженное – в области бедра и дистального отдела предплечья. Продление данного исследования до 4 лет продемонстрировало продолжающуюся прибавку МПК, при этом на протяжении всех месяцев лечения отмечалось стойкое подавление костной резорбции [7]. Через 48 мес 200 пациенток продолжили участие в открытой фазе исследования, получая инъекции деносуаба, при этом часть из них – непрерывно в течение 6 лет. Прирост МПК у пациенток, получавших деносуаб все 72 мес наблюдения на фоне сниженного костного обмена, составил в поясничном отделе позвоночника 13,3%, в бедре 6,1%, в дистальном отделе предплечья 1,9% [15].

У женщин, прекративших лечение деносуабом, при возобновлении терапии через 12 мес вновь отмечались увеличе-

каждые 6 мес у 3933 женщин, группу контроля составили 3935 пациенток, получавших плацебо.

Введение препарата 2 раза в год в течение 3 лет приводило к достоверному снижению риска переломов во всех ключевых участках скелета (позвонки, периферические отделы, включая проксимальный отдел бедренной кости). Через 36 мес снижение относительного риска (ОР) составило для морфометрических переломов позвонков 68% (ОР 0,32, 95% ДИ 0,26–0,41,  $p < 0,001$ ), периферических переломов 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,95,  $p = 0,01$ ), переломов бедра 40% (ОР 0,60, 95% ДИ 0,37–0,97,  $p = 0,04$ ; рис. 3) [9]. Анализ влияния терапии на риск переломов в отдельных подгруппах больных с высоким риском показал также значительное его снижение: например, абсолютный риск новых переломов позвонков снизился на 9,2% у женщин с предшествующими переломами позвонков и на 6,8% у пациенток с показателями МПК в шейке бедра  $-2,5$  SD и менее ( $p = 0,001$ ). Абсолютный риск перелома бедра достоверно снизился на 1,4% у женщин старше 75 лет и у пациенток, имевших на момент

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

включения в исследование показатели МПК шейки бедра -2,5 SD и менее [10].

Деносумаб продемонстрировал выраженный антирезорбтивный эффект благодаря снижению костного обмена с преимущественным влиянием на резорбцию, повышение МПК в различных участках скелета, в том числе в дистальном отделе предплечья [9]. Так, через 1 мес после инъекции препарата отмечалось снижение уровня маркеров костной резорбции (СТХ) на 86%, а через 6 мес – на 72% по сравнению с группой плацебо. Одновременно наблюдалось и снижение уровня маркера костеобразования (PINP) на 18 и 50% соответственно по сравнению с показателями в группе плацебо. Снижение уровня маркеров костного ремоделирования констатировано у всех пациенток, получавших деносумаб, на протяжении всего периода наблюдения, кроме того, была выявлена достоверная обратная корреляция между снижением уровня СТХ и увеличением МПК (г от -0,24 до -0,44) [11].

В целом в этом исследовании частота всех НЯ, в том числе серьезных, у принимавших деносумаб и в группе плацебо была приблизительно равной. Не отмечалось также увеличения частоты гипокальциемии или замедления сращения переломов, не зафиксировано ни одного случая остеонекроза нижней челюсти. Однако у получавших деносумаб статистически чаще наблюдались такие НЯ, как экзема, метеоризм и воспаление подкожной жировой клетчатки: в 3; 2,2 и 0,3% случаев соответственно [9].

После завершения основной фазы исследования FREEDOM продолжилось наблюдение его участниц в продленной фазе, в которой оценивали эффективность и переносимость деносумаба при использовании в течение 10 лет. Уже опубликованы результаты непрерывного 5-летнего применения деносумаба у 2343 и 2207 женщин, которые после 3 лет приема плацебо получали терапию деносумабом в течение 2 лет [12]. Показано, что применение деносумаба способствовало дальнейшему повышению МПК, которая через 5 лет увеличилась в поясничном отделе позвоночника на 13,7%, в общем показателе бедра на 7,0%. У пациенток, переведенных на исследуемый препарат, через 2 года лечения МПК увеличилась в позвоночнике на 7,7%, в бедре на 4,0%, и эти показатели не отличались от таковых в базовом 3-летнем исследовании. Также отмечено, что при длительной 5-летней терапии сохранялся выраженный антирезорбтивный эффект деносумаба благодаря подавлению маркеров костной резорбции. Частота новых переломов (1,4 и 1,1% для 1-го и 2-го года наблюдения) ежегодно была ниже, чем в основной фазе данного исследования (2,6; 2,1 и 2,2% для каждого года), а также ниже рассчитанной для нелеченых больных, если бы они продолжали участие в исследовании, принимая плацебо (2,6%). Отмечены хорошие переносимость и безопасность деносумаба и при 5-летнем применении: число НЯ не превышало таковое за предшествующие 3 года исследования, однако в группе вновь начавших терапию отмечены два НЯ, расцененные как остеонекроз нижней челюсти. В обоих случаях произошло полное заживление: у одной

Факторы, влияющие на экспрессию RANKL и OPG

Показатель	RANKL	OPG
<b>Цитокины:</b>		
ИЛ 1	↑	↑
ИЛ 6	↑↑	
ИЛ 11	↑↑	
ФНО α	↑↑	↑
Онкостатин М	↑	
<b>Факторы роста:</b>		
трансформирующий фактор роста β	↓	↑
костный морфогенный протеин 7	↑	↑
<b>Гормоны:</b>		
17β-эстрадиол		↑↑
простагландин E <sub>2</sub>	↑	↓↓
паратиреоидный гормон	↑↑	↓↓
1,25-ОН D <sub>3</sub>	↑	↓↓
<b>Препараты:</b>		
дексаметазон	↑	↓
циклоsporин А	↑	↓

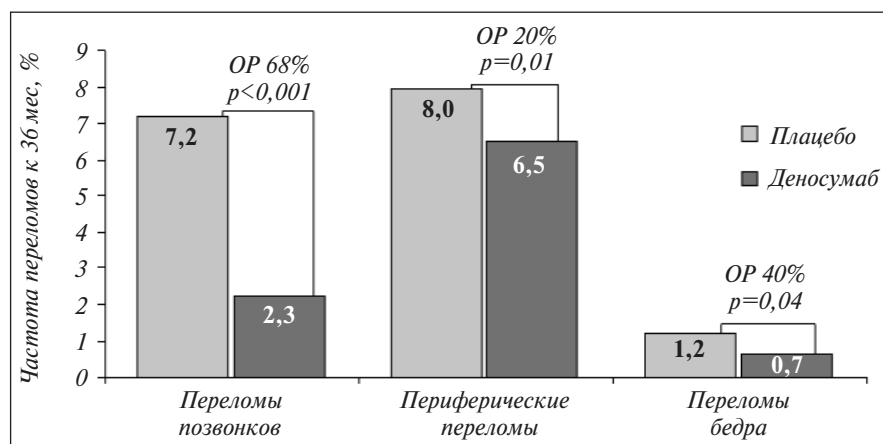


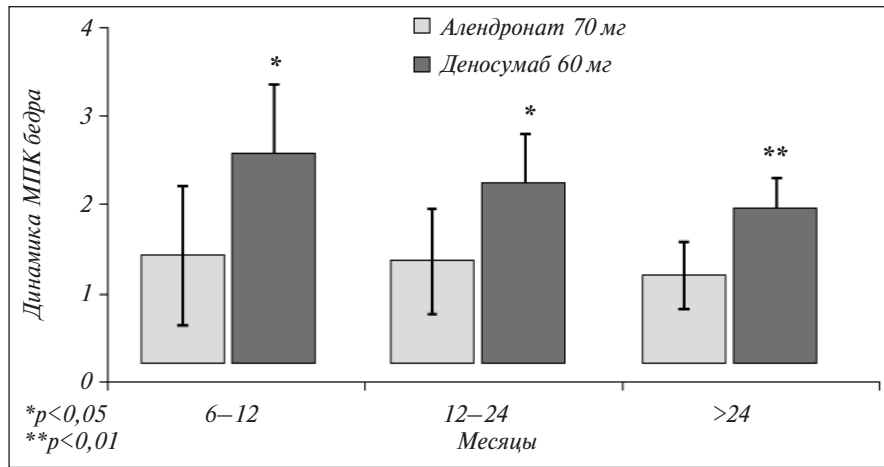
Рис. 3. Эффект деносумаба в профилактике переломов через 36 мес лечения (адаптировано из [9])

женщины в течение 6 мес, при этом не потребовалось отмены препарата, у другой – очередная инъекция деносумаба была пропущена.

В 2012 г. появились первые результаты 6-летнего применения деносумаба у женщин с постменопаузальным ОП. Отмечалось дальнейшее повышение МПК как в позвоночнике, так и бедре на 15,2 и 7,5% соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась и у пациенток, начавших прием деносумаба после 3 лет лечения плацебо, в этой группе также за 3 года терапии получено достоверное повышение МПК как в позвоночнике (на 9,4%), так и в общем показателе бедра (на 4,8%). Сохранялось достоверное снижение костной резорбции и у женщин, продолживших лечение 6 лет, и у вновь начавших терапию через 3 года. Частота НЯ при 6-летнем использовании деносумаба не увеличилась по сравнению с результатами 3-летнего изучения препарата; в группе длительного приема деносумаба также зафиксированы 2 случая остеонекроза нижней челюсти, один из которых успешно купирован. За все 6 лет наблюдения ни у одной из пациенток не выявлено атипичного перелома бедра [13].



Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я



**Рис. 4.** Динамика МПК через 12 мес терапии деносумабом или алендронатом в зависимости от продолжительности предшествующей терапии алендронатом (адаптировано из [18])

На небольшой группе женщин (88) прослежены результаты уже 8-летнего применения деносумаба, которые также показали продолжающееся увеличение МПК в позвоночнике (16,5%) и бедре (6,8%), сохранение тенденции к снижению костного обмена после каждой инъекции препарата [14]. При этом профиль безопасности деносумаба в течение 8 лет не изменился: частота побочных реакций не превышала популяционный уровень, не выявлено повышения риска сердечно-сосудистых событий, онкологических заболеваний и инфекций. Однако при использовании препарата достоверно чаще встречались экзема ( $p < 0,001$ ) и панникулит ( $p = 0,002$ ), а ушибы в результате падений в группе деносумаба отмечались достоверно реже ( $p = 0,004$ ).

Представляют интерес результаты сравнительного исследования эффективности деносумаба в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес и алендроната в дозе 70 мг 1 раз в неделю (DECIDE) у женщин в постменопаузе с низкой МПК [15]. 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 леченными 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% соответственно. При изучении влияния препаратов на костный обмен установлено, что деносумаб быстрее и достоверно более выраженно тормозил костную резорбцию по сравнению с алендронатом. Применение высокорезающей компьютерной томографии в данном исследовании позволило установить, что деносумаб более значимо, чем алендронат, повышал общую, кортикальную и трабекулярную МПК в дистальном отделе лучевой и большеберцовой костей через 12 мес лечения [16]. Показана хорошая переносимость обоих препаратов, число НЯ и серьезных НЯ было схожим; 77% пациенток высказались в пользу применения инъекций 1 раз в 6 мес по сравнению с приемом 1 таблетки 1 раз в неделю [17].

Как уже было указано, сегодня существует необходимость не только в длительном назначении терапии ОП, но и в лекарственных средствах, которые будут эффективны у

пациентов, длительно получавших БФ, но по-прежнему нуждающихся в профилактике переломов. Поэтому было инициировано исследование, в котором участвовало 504 женщины, ранее получавшие алендронат, часть из которых была переведена на деносумаб, а часть продолжила лечение алендронатом [18]. Уже через 6 мес у пациенток, принимавших деносумаб, отмечены более высокие показатели МПК, чем у продолживших прием алендроната. 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 (рис. 4).

С учетом уникального механизма действия деносумаба (таргетное действие на процессы костной резорбции) было предпринято исследование влияния препарата на структурные изменения суставных поверхностей у пациентов с ревматоидным артритом (РА), получавших терапию метотрексатом [19]. Из 227 участников исследования 73 получали деносумаб подкожно 1 раз в 6 мес в дозе 60 мг, 76 – инъекции препарата в дозе 180 мг также с интервалом в 6 мес, остальные больные вошли в группу плацебо. По данным магнитно-резонансной томографии через 6 мес терапии число эрозий было меньше в обеих группах, получавших деносумаб, по сравнению с принимавшими плацебо, но статистически значимые различия получены только при введении дозы 180 мг ( $p = 0,007$ ). Через 1 год количество эрозий оценивали на рентгенограммах кистей по методу Шарпа, выявлено достоверное снижение этого показателя у получавших деносумаб в дозе как 180 мг ( $p = 0,007$ ), так и 60 мг ( $p = 0,012$ ) по сравнению с плацебо. Как и при постменопаузальном ОП у пациенток на фоне инъекций деносумаба отмечались подавление маркеров костной резорбции и повышение МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости. Однако не выявлено влияния препарата на величину сужения суставной щели и клиническую активность РА, оцененную с помощью вопросников HAQ и индекса активности DAS 28. Спектр и количество НЯ в группах лечения и плацебо не различались. Не выявлено и нейтрализующих антител к препарату на протяжении всего периода наблюдения за пациентками. Таким образом, данное исследование позволяет сделать вывод, что применение деносумаба у больных РА в течение 1 года сдерживает процесс деструкции суставных поверхностей, повышает МПК, подавляет костный обмен, не приводя к увеличению частоты НЯ, однако для оценки влияния препарата на активность заболевания требуются более длительные исследования.

В ходе нескольких исследований отмечено, что деносумаб не увеличивает частоту НЯ у больных со сниженной функцией почек, при этом сохраняется его выраженный эффект в отношении предотвращения переломов [20]. Поз-

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

тому в отличие от многих лекарственных препаратов для лечения ОП деносуаб может назначаться пациентам с почечной недостаточностью.

Являясь антирезорбтивным препаратом, деносуаб может вызывать гипокальциемию. Плацебоконтролируемые исследования III фазы показали, что гипокальциемия была легкой степени и носила временный характер, если деносуаб применялся в комбинации с препаратами витамина D и кальция.

В заключение хотелось бы отметить, что деносуаб — препарат, оказывающий выраженное антирезорбтивное действие, существенно подавляет биохимические марке-

ры костного обмена, достоверно повышает МПК во всех ключевых участках скелета, эффективен для предупреждения переломов позвонков, бедра и внепозвоночных переломов у женщин с постменопаузальным ОП, достаточно безопасен при длительном непрерывном применении. Он более выражено увеличивает МПК по сравнению с алендронатом и продолжает повышать ее у пациентов, ранее его применявших. Препарат можно назначать при нарушении функции почек, он перспективен для больных РА. Кратность введения и лекарственная форма деносуаба могут оказать позитивное влияние на приверженность пациентов с ОП лечению.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Huybrechts K.F., Ishak K.J., Caro J.J. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922–8.
- Bekker P.J., Holloway D.L., Rasmussen A.S. et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–66.
- McClung M.R. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: preclinical and early clinical studies. *Curr Osteopor Rep* 2006;4:28–33.
- Simonet W.C., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *J Cell* 1997;89:309–19.
- McClung M.R., Lewiecki E.M., Cohen S.B. et al. AMG 162 Bone Loss study group.: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821–31.
- Lewiecki E.M., Miller P.D., McClung M.R. et al., AMG Bone Loss Study Group.: 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.
- Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M. et al., Amg Bone Loss Study Group.: 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. *J Bone* 2008;43:222–9.
- Miller P.D., Wagman R.B., Peacock M. et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:394–402.
- Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R. et al. for the freedom trial.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM* 2009;361:756–65.
- Boonen S., Adachi J.D., Man Z. et al. Treatment with Denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal woman at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1727–36.
- Eastell R., Christiansen C., Grauer A. et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:530–7.
- Papapoulos S., Chapurlat R., Libanati C. et al. Five years of Denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM Extension. *JBMR* 2012;27(3):694–701.
- Papapoulos S., Brown J.P., Chapurlat R. et al. Denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis for 6 years: results from the first 3 years of the FREEDOM Extension. *Osteopor Int* 2012;23(Suppl. 2):76, OC 27.
- McClung M.R., Lewiecki E.M., Bolognese M.A. et al. Denosumab continues to affect bone mineral density and biochemical markers of bone turnover for up to 8 years: results of a phase 2 extension trial. *Osteopor Int* 2012;23(Suppl. 2):74–5, OC 26.
- Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153–61.
- Seeman E., Delmas P.D., Hanley D.A. et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010;25:1886–94.
- Kendler D.L., Besette L., Hill C.D. et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *J Osteopor Int* 2010;21:837–46.
- 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. *JBMR* 2010;25:72–81.
- Cohen S.B., Dore R.K., Lane N.E. et al. Denosumab Treatment Effects on Structural Damage, Bone Mineral Density, and Bone Turnover in Rheumatoid Arthritis. A Twelve-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial. *Art Rheum* 2008;58(5):1299–309.
- Jamal S.A., Ljunggren O., Stehman-Breen C. et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fracture by level of renal function. Poster presented at: 37<sup>th</sup> Congress of European Symposium on Calcified Tissues; June 26–30, 2010; Glasgow, UK.