

УДК: 616.71-007.234-08

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-RANKL МОНОКЛОНАЛЬНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО АНТИТЕЛА ДЕНОСУМАБА И ИНГИБИТОРА КАТЕПСИНА К ОДАНАКАТИБА В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА

Сагаловски С., Кунце П., Шёнерт М.

Отделение ортопедии клиники Медван, Бад Лаузик, Германия

Резюме. В обзоре литературы представлены современные взгляды на клеточно-молекулярные механизмы развития ремоделирования кости и патогенез остеопороза. Открытие цитокиновой RANKL-RANK-OPG системы и значительной роли катепсина К в процессе ремоделирования костной ткани внесло значительный прогресс в понимание механизмов развития остеопороза и позволило разработать препараты нового поколения – деносумаб, полностью человеческое моноклональное антитело к RANKL (receptor activator nucleus factor kappa B ligand), и ингибитор катепсина К оданакатиб, угнетающие процесс резорбции костной ткани.

Ключевые слова: ремоделирование кости, RANKL-RANK-OPG система, катепсин К, остеопороз, деносумаб, оданакатиб.

Среди наиболее распространенных патологических состояний, занимающих ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения: сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и онкологических процессов, остеопороз занимает определенное положение. Остеопороз (ОП), по определению рабочей группы ВОЗ, системное заболевание, характеризующееся метаболическими изменениями в структуре костной ткани скелета, приводящими к снижению массы кости и её прочности, что существенно повышает риск переломов при минимальной травме или без неё.

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в мире [5] и Европе [6, 20], показали, что заболеваемость ОП регистрируется повсеместно. Так, по данным Hduessler и соавторов [12], в Германии с населением в 82 млн человек ОП страдает до 7,8 млн лиц старше 50-летнего возраста. В настоящее время в Украине ОП подвержены около 2,5 млн женщин и 900 тыс. мужчин, 50% из которых впоследствии становятся инвалидами [37]. В рамках Европейского многоцентрового исследования EVOS-EPOS, проведенного эпидемиологическим методом, установлено, что частота выявления ОП у женщин состав-

ляет 34%, у мужчин – 26,4%. Частота ОП в шейке бедренной кости достигает 19,3% у женщин и 15,6% у мужчин, а в поясничном отделе позвоночника – 23,0 и 9,8% соответственно [6, 40]. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений ОП является перелом проксимального отдела бедра, приводящего к инвалидности и смертности. Показатели смертности в течение первого года после перелома составляют от 20 до 40%, и этот показатель существенно выше у мужчин, чем у женщин [43]. У половины больных, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, они нуждаются в длительном постоянном уходе. Суммарная стоимость лечения больных с переломами, обусловленными ОП, в клиниках Европы достигает свыше 3 млрд. евро ежегодно, в США – 17 млрд. долларов [11].

Риск переломов коррелирует с абсолютными показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) шейки бедра и позвоночника. Вероятность перелома увеличивается с возрастом, она, главным образом, связана у пожилых людей с низкой МПКТ. Степень риска перелома бедра возрастает в 2-3 раза при каждом снижении МПКТ шейки бедренной кости на одно стандартное отклонение в соответствии с критериями ВОЗ. Переломы

позвонков также являются одним из наиболее распространенных типов остеопоротических нарушений целостности кости. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования ОП позвоночника в Европе (EVOS), частота переломов позвонков составляет в среднем 4,9% у мужчин и 7,6% у женщин соответственно [19].

Серьезной медицинской проблемой является ОП, развивающийся вследствие различных заболеваний: ревматологических, эндокринологических, онкологических, заболеваний почек и легких, органов пищеварения, а также как осложнение при длительном, не контролируемом приеме ряда медикаментозных средств: кортикостероидов, иммунодепрессантов, тиреоидных гормонов и др. [41, 42]. При этом снижение МПКТ часто достигает критических величин ОП (-2,5 SD и более по Т-критерию). Таким образом, представленные материалы о значительном распространении ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжесть исходов, большие экономические затраты на лечение и реабилитацию больных несомненно свидетельствуют о высокой социальной значимости заболевания и проблемы ОП в целом.

ОП – многофакторное заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением синтеза кости [48]. Образование кости превышает резорбцию во время роста скелета, и, напротив, резорбция превалирует в последующий период жизни человека. Оба процесса образования костной ткани тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК), берущих начало от предшественников различных клеточных линий: ОБ – из мезенхимальных стволовых клеток, ОК – из макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга. ОБ – мононуклеарная клетка, участвующая в процессе образования кости и минерализации клеток костного матрикса. Остеобласты играют фундаментальную роль в модуляции костного ремоделирования и регуляции метаболической активности других клеток костной ткани. ОБ секретируют ряд биологически активных соединений, по-

средством которых они влияют на процесс созревания клетки-предшественника ОК, превращая его в большую многоядерную клетку, способную участвовать в резорбции, т.е. рассасывании костной ткани, действуя только на минерализованную кость, не изменяя, собственно, матрикс костной ткани. Созревание и дифференциация ОБ осуществляется под влиянием различных специфических факторов, воздействующих на процесс транскрипции, важнейшим из которых является протеин Cbfa1 (core-binding factor alpha1, известный также как runt related transcription factor 2; RUNX2) [47, 56]. У мышей с недостаточной функцией Cbfa1 наблюдается существенное замедление процесса костеобразования, не прослеживается созревание остеобластных клеток. Напротив, введение животным рекомбинантного Cbfa1 вызывает экспрессию в неостеогенных клетках генов, присущих ОБ [54]. Значимая роль, выполняемая протеином Cbfa1 (RUNX2) в дифференциации и созревании ОБ, проявляется также в способности белка регулировать функцию многих генов, участвующих в синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа 1, остеопонтина, остеокальцина и костного сиалопротеина.

На рост и функциональную способность ОБ оказывают влияние также паракринные и/или аутокринные факторы, регулирующие активность процессов внутриядерной транскрипции, синтез остеопонтина и остеокальцина. К ним относится ряд факторов роста клеток (фактор роста фибробластов, FGF; инсулиноподобный фактор роста, IGF), модуляторы цитокинов (β -катенин), гормональные биологически активные вещества (глюкокортикоиды, паратгормон) [30]. Паратгормон (ПТГ), секретируемый, в основном, главными клетками околощитовидной железы, взаимодействует с плазматическим рецептором (ПТГ-Р) ОБ, сопряженным с G-протеином. При взаимодействии гормона с N-концевым участком рецепторного белка происходит активация внутриклеточной части ГТФ-связывающего протеина (G-протеина), приводящей к диссоциации комплекса α - β - γ -субъединиц, составляющих G-протеин, с образованием активиро-

ванной α -субъединицы, нагруженной ГТФ. Альфа-субъединица активирует два эффекторных белка в системе клеточной сигнальной трансдукции – аденилатциклазу и фосфолипазу С, изменяющих внутриклеточную концентрацию вторичных посредников – циклического аденозинмонофосфата, протеинкиназ типа А и С, ионизированного кальция, а также инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Протеинкиназы А и С регулируют скорость внутриклеточных процессов, активируют индукцию экспрессии специфических генов в ядре ОБ, стимулируют пролиферацию клетки, участвуют в процессе высвобождения синтезированных клеткой биологически активных веществ.

В период активной фазы предшественник ОК представляет собой округлую одноядерную клетку моноцитарно-макрофагального ряда костного мозга, которая в последующем под влиянием активных факторов, продуцируемых ОБ, превращается в многоядерную клетку, активный ОК, резорбирующий костную ткань. Предположение, что активация и регуляция ремоделирования костной ткани является следствием взаимодействия между ОБ и ОК, подтверждено в многочисленных исследовательских работах [17, 39, 41]. Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG [17, 21], играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза остеопороза, остеокластогенеза и регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в локальное ремоделирование кости. Регуляция остеокластогенеза осуществляется в основном при помощи двух цитокинов: лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL и остеопротегерина (OPG) [46] на фоне перmissive действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [26]. RANKL – это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда, активированными Т-лимфоцитами, принадлежит к суперсемейству лигандов фактора некроза опу-

холи (TNF) [23] и является главным стимулом для созревания ОК.

Молекулярная основа межклеточного взаимодействия с участием RANKL-RANK-OPG-системы может быть представлена следующим образом (рис. 1): RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK-рецептором, расположенном на мембранах клеток-предшественников ОК, и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК [36]. Одновременно стволовые клетки костного мозга и ОБ высвобождают фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов (M-CSF) [44]. Этот полипептидный фактор роста, взаимодействуя с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, стимулируя процесс пролиферации и дифференциации клетки-предшественника ОК [25]. Пролиферативная активность M-CSF значительно повышается при воздействии на ОБ паратиреоидного гормона, витамина D₃, интерлейкина 1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (TNF) и, напротив, понижается под влиянием эстрогенов и остеопротегерина (OPG) [14, 52]. Эстрогены, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами ОБ, повышают пролиферативную и функциональную активность клетки, одновременно понижая функцию ОК, стимулируя продукцию остеобластом OPG [16, 20]. OPG – растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый остеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. Остеопротегерин действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с собственным рецептором (RANK), и таким образом угнетает формирование зрелых многоядерных клеток ОК, нарушая процесс остеокластогенеза, понижая активность резорбции костной ткани [15, 36]. Синтезируемый и высвобождаемый ОБ-клетками RANKL является специфическим фактором, необходимым для развития и функционирования ОК. RANKL вступает во взаимодействие с тропным к нему рецептором RANK на мембране клетки – предшественника ОК (общий предшественник для ОК и моно-

цитов/макрофагов), приводя к внутриклеточным каскадным геномным трансформациям (рис. 1). RANKL воздействует на ядерный фактор каппа-В (NF- κ B) через сопряженный с рецептором протеин TRAF 6, который активирует и транслоцирует NF- κ B из цитоплазмы в клеточное ядро [4]. Накопление активированного ядерного фактора каппа-В повышает экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим

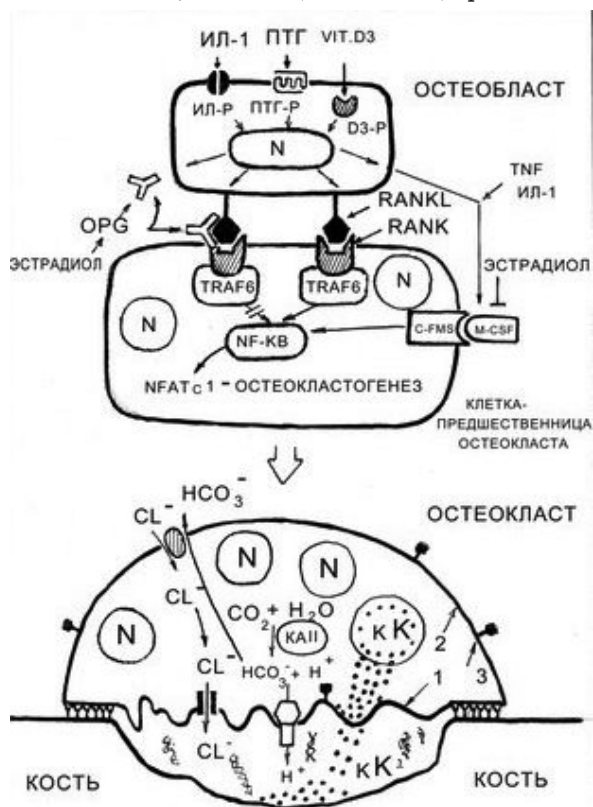


Рис.1. Клеточно-молекулярный механизм действия RANKL-RANK-OPG-системы, регулирующей костную резорбцию.

Примечания: 1 - резорбтивная (гофрированная) мембрана остеокласта; 2 - антирезорбтивная мембрана остеокласта; 3 - рецептор интегрин; c-fms - рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF); ПТГ - паратиреоидный гормон и его рецептор (ПТГ-R); OPG - остеопротегерин; RANKL - лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (NF- κ B); RANK - рецептор активатора ядерного фактора - NF- κ B; TRAF 6 - рецептор фактора некроза опухоли (подобен TNF); NFATc1 - ядерный фактор, активируемый Т-лимфоцитом; M-CSF - макрофагальный колониестимулирующий фактор; TNF - фактор некроза опухоли; ИЛ-1 - интерлейкин 1 и его рецептор (ИЛ-Р); D₃ - витамин D₃ и его рецептор (D₃-Р); КА II - карбоангидраза типа II; кК - катепсин К; N - ядра клеток.

триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [55].

Дифференцированный ОК принимает определенное положение на поверхности кости и развивает специализированный цитоскелет, который позволяет ему создавать изолированную полость резорбции, микросреду между ОК и костью. В этом процессе участвует интегрин - α v β 3 [51] семейства трансмембранных гликопротеидов-рецепторов, состоящих из α - и β -субъединиц. При повышенной активности ОК α v β 3-интегрин экспрессируется как трансмембранный рецептор клеточной поверхности, легко вступающий во взаимодействие с различными белками внеклеточного матрикса, в частности, с коллагеном типа 1. Поэтому α v β 3-интегрин выполняет ключевую роль в контактном взаимодействии ОК с внеклеточным матриксом. Интегриновый рецептор, связывающийся с коллагеном типа 1, претерпевает конформационные изменения и индуцирует в цитоплазме ОК повышение уровня ионизированного кальция и pH, а также фосфорилирование по тирозину ряда протеинов, играющих роль в контакте ОК с внеклеточным матриксом. Среди этих белков ключевым участком передачи внутриклеточных сигналов является тирозиновая протеинкиназа, сопряженная с цитоплазматическим доменом β -субъединицы интегрин. Фосфорилирование по тирозину протеинов цитоплазмы ОК делает их способными активировать и вовлечь в последовательную цепь передачи сигналов другим молекулам: ГТФ-связывающим белкам (G-протеинам), цитоплазматическим протеинкиназам и транскрипционным факторам клеточного ядра, что способствует модификации экспрессии специфических генов, проявляющейся в резорбирующей активности прикрепившейся к кости клетки остеокласта. Мембрана ОК, обращенная в образованную клеткой полость, формирует множество складок, приобретает гофрированный вид, что значительно увеличивает резорбирующую поверхность. Гофрированная часть мембраны ОК, обращенная в полость резорбции, обозначается как резорбтивная мембрана в отличие от остальной

части – антирезорбтивной мембраны клеточной цитоплазмы. Микросреда созданной полости резорбции подкисляется посредством электрогенной подкачки в нее протонов. Внутриклеточный pH остеокласта поддерживается с участием карбоангидразы (КА II) посредством обмена ионами $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ через антирезорбтивную мембрану клетки. Ионы HCO_3^- выводятся из клетки в экстрацеллюлярное пространство, в то время как ионы хлора поступают из экстрацеллюлярной жидкости в цитоплазму ОК. Ионизированный хлор по анионным каналам гофрированной резорбтивной мембраны проникает в микрополость резорбции, в результате чего pH в резорбтивной полости достигает величин 4,2-4,5. Кислая среда создает условия для мобилизации минеральной фазы кости и формирует оптимальную среду для деградации органического матрикса костной ткани с участием катепсина K, фермента, синтезируемого и высвобождаемого в полость резорбции «кислыми везикулами» остеокласта [18]. Синтез и накопление катепсина K «кислыми везикулами» в цитоплазме ОК осуществляется с участием CTSK-гена и модулируется факторами, влияющими на функцию ОК, включая цитокины (RANKL, TNF, ИЛ-1), гормоны (эстрогены), внутриядерные факторы транскрипции. Так, интерлейкин-1 (ИЛ-1), провоспалительный цитокин, активно стимулирующий резорбцию кости и ингибирующий процесс накопления костной массы, в экспериментах *in vivo* с использованием клеток линии RAW 264-7 в качестве клеток-предшественников ОК значительно стимулировал экспрессию катепсина K и карбоангидразы (КА II) [8]. Нарушение функции гена, ответственного за кодирование катепсина K, вызывает изменения в процессе костной резорбции и ремоделирования костной ткани, сопровождаемые развитием остеосклероза [34].

Повышение экспрессии RANKL непосредственно ведет к активации резорбции кости и снижению МПКТ скелета. Введение мышам рекомбинантного RANKL уже к концу первых суток приводило к развитию гиперкальциемии, а к концу третьих – существенной потере костной массы и снижению показателей МПКТ [50].

Баланс между RANKL и OPG фактически обуславливает количество резорбированной кости и степень изменения МПКТ. В экспериментах на животных установлено, что повышенная экспрессия OPG у мышей приводит к увеличению костной массы, остеопетрозу и характеризуется снижением количества и активности ОК, и напротив, при выключении гена OPG наблюдается понижение МПКТ, существенное повышение количества зрелых, многоядерных ОК, снижение плотности костной ткани и возникновение спонтанных переломов позвонков. Подкожное введение мышам рекомбинантного OPG в дозе 4 мг/кг в сутки в течение семи дней восстанавливало показатели минеральной плотности кости [10]. На модели адьювантного артрита у крыс введение OPG (2,5 и 10 мг/кг/сутки) в течение 9 дней в начальной стадии патологического процесса блокировало функцию RANKL и предотвращало потерю массы костной и хрящевой ткани [38]. Проведенные эксперименты указывают на то, что функция OPG в основном заключается в понижении или значительном «выключении» эффектов, обусловленных RANKL. В настоящее время стало очевидным, что поддержание взаимосвязи между RANKL и OPG является важным условием сохранения равновесия между резорбцией и формированием костной ткани. Сопряженность этих двух процессов, относительные концентрации RANKL и OPG в костной ткани определяют главные детерминанты массы и прочности кости. С момента открытия системы RANKL-RANKL-OPG как конечного пути формирования и дифференциации ОК многими исследованиями подтверждена ведущая роль этого клеточно-молекулярного механизма патогенеза остеопороза, что открывает возможности в поиске новых подходов к лечению данного заболевания.

Традиционная патогенетическая терапия включает в свой арсенал препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, эстрогены, кальцитонин), медикаменты, стимулирующие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, андрогены, анаболические стероиды) и препараты многопланового действия (витамины

D, статины). Фармакотерапевтическая эффективность этих групп лекарственных средств в достаточной степени представлена в систематизированных обзорных работах Gehrig L. и соавторов [9], Yang R.S. и Liu S.H. [53].

Результатом разработки новой концепции на основе современного представления о клеточно-молекулярном механизме развития ремоделирования кости при ОП стал синтез специфического человеческого моноклонального антитела (изотип иммуноглобулина IgG2; деносумаб) с высокой степенью аффинности к RANKL [49, 53]. В многочисленных лабораторных исследованиях, выполненных *in vitro* и *in vivo*, установлено, что деносумаб проявляет высокую способность ингибировать активность RANKL. Связывая RANKL подобно OPG, деносумаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, в результате чего значительно замедляется и ослабляется процесс дифференциации и активности ОК. Ингибция активности ОК под воздействием деносумаба приводит к понижению степени резорбции костной ткани у экспериментальных животных [13, 24]. Результаты, полученные при исследовании эффективности деносумаба в лабораторных условиях, подтвердились в клинических наблюдениях.

В предварительных клинических исследованиях первой фазы было установлено, что эффективной дозой является 60 мг деносумаба, содержащейся в 1 мл и вводимой подкожно один раз в 6 месяцев. Наблюдения, в которых деносумаб сравнивали с другими человеческими моноклональными антителами, показали, что препарат имеет нелинейную фармакокинетику. Клиренс деносумаба осуществляется двумя способами: один из них – прямое связывание с RANKL, второй – неспецифический катаболизм препарата клетками ретикулоэндотелиальной системы. Биологическая доступность при подкожном введении составляет 61%. При исследовании фармакокинетики с повышением доз при единичной инъекции деносумаба у 49 здоровых женщин отмечались три этапа: продолжительная фаза адсорбции с максимальным содержанием в сыворотке крови (S_{\max} = 7,73

мкг/л) на 3-26 день после инъекции; длительная β -фаза с периодом полураспада 32 дня при максимальной дозе и быстрая завершающая фаза, при которой содержание препарата в плазме крови снижалось ниже концентрации 1000 нг/мл.

Результаты основных рандомизированных плацебо-контролируемых второй и третьей фаз исследований деносумаба у женщин, больных верифицированным ОП, были суммированы в систематизированных обзорах [28, 32, 41].

В результате проведенных клинических исследований [3, 28, 45] было доказано, что при назначении деносумаба в дозе 60 мг подкожно один раз в 6 месяцев эффективно подавляется костная резорбция у женщин в период менопаузы, увеличивается МПКТ и значительно снижается риск переломов костей (рис. 2). Данные рандомизированного плацебо – контролируемого исследования FREEDOM, направленного на оценку эффективности и безопасности деносумаба, полученные в наблюдениях 7868 женщин, больных верифицированным остеопорозом, убедительно показали снижение риска переломов позвонков на 68%, переломов проксимального отдела бедренной кости на 40% по сравнению с группой лиц, получавших плацебо [3]. Проведенная терапия деносумабом в течение 36 месяцев (больные получали препарат один раз в 6 месяцев) сопровождалась повышением показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника на 9,2%, бедренной кости на 6,0%.

Проведенное в ходе исследования третьей фазы программ DECIDE [2] и STAND [22] сравнение клинической эффективности деносумаба и алендроната (бисфосфоната, широко применяющегося при лечении остеопороза) зафиксировало преимущество деносумаба более быстро и существенно ингибировать процесс костной резорбции, а также значимо повышать показатели МПКТ на всех участках скелета в сравнении с алендронатом [1]. В ходе исследования оценивали влияние препаратов на МПКТ и показатели концентраций маркеров костной резорбции у женщин в постменопаузе с низкой костной массой. В исследовании приняли участие 1189 жен-

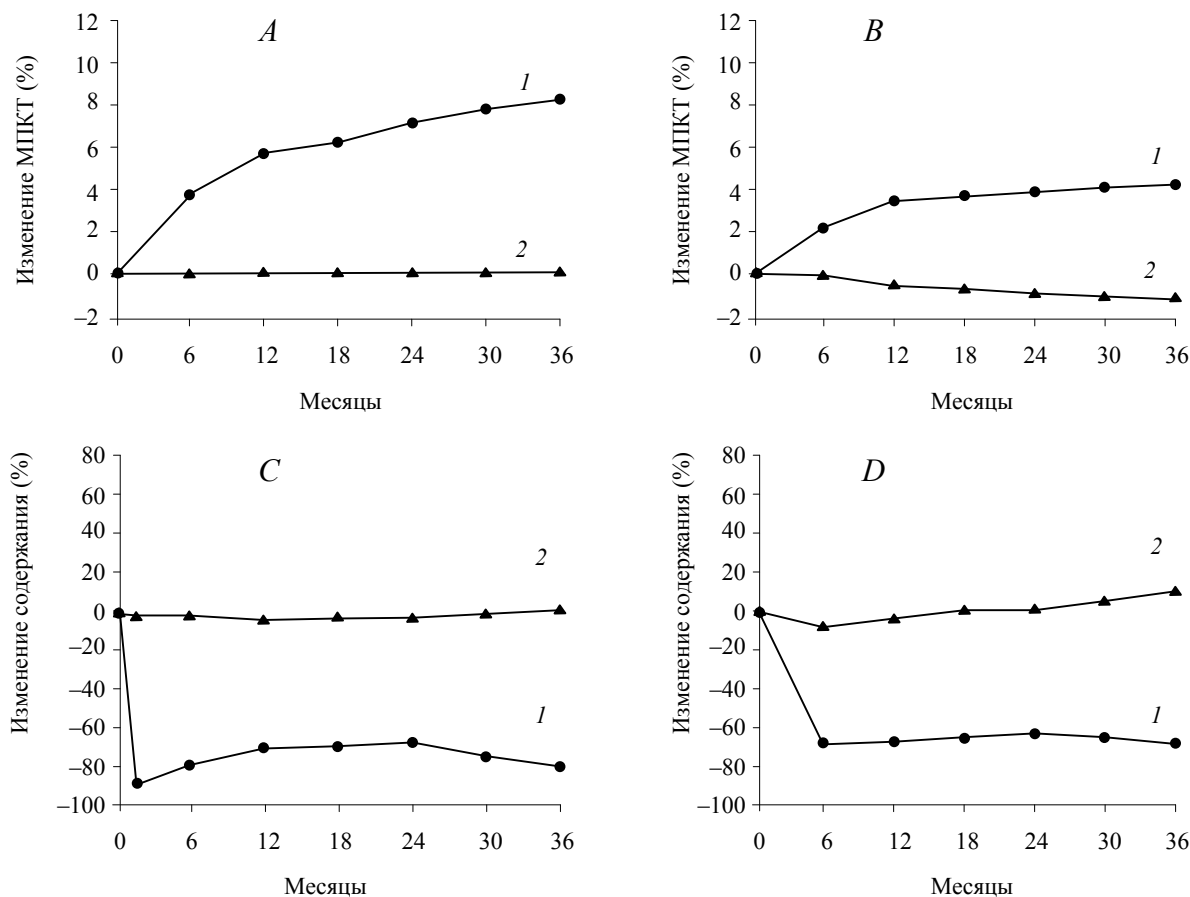


Рис. 2. Влияние деносумаба (1) в сравнении с плацебо (2) на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и концентрацию в плазме крови маркеров костной резорбции у женщин с постменопаузальным остеопорозом (С разрешения Cummings S. et al., 2009 [3]).

Примечания: А – изменение (в%) МПКТ в поясничном отделе позвоночника и В – в проксимальном отделе бедренной кости; С – изменение концентрации в плазме крови С-телопептида (СТХ) и D – N-концевых частей проколлагена типа 1 (PINP).

щин (две равные группы по 594 человека) в постменопаузе с Т-показателем бедренной кости и поясничного отдела позвоночника от -2,0 и ниже. Пациентки одной группы получали 1 мл раствора деносумаба (60 мг) каждые 6 месяцев и таблетку плацебо внутрь еженедельно, другой группе раз в полгода делали инъекцию 1 мл плацебо и раз в неделю испытуемые получали таблетку алендроната (70 мг). Все женщины ежедневно принимали не менее 500 мг кальция и витамин D₃. Среднее процентное изменение МПКТ в общем показателе бедра за 12 месяцев с начала исследования у принимавших деносумаб составило 3,5%, у принимавших алендронат – 2,6% (p<0,0001) (таблица). Деносумаб спо-

собствовал повышению МПКТ вертела бедренной кости на 4,5% (3,4% для алендроната), поясничного отдела – на 5,3% (4,2% для алендроната; p<0,0002 во всех точках). Исследования DECIDE [2] и STAND [23] 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 аминокислотного пропептида протоколлагена 1 типа (PINP) также было более значимо в группе против 11% для принимавших ален-

дронат. Максимальное снижение концентрации P1NP было отмечено через 3 месяца – на 76% в группе женщин, получавших деносумаб, против 56% в группе алендроната и сохранялось на протяжении 12 месяцев лечения ($p < 0,0001$) (см. таблицу).

Содержание P1NP в группе принимавших деносумаб в первый месяц после приема снизилось на 26% и отличалось от таковой в контрольной группе. В настоящее время клинически подтверждено, что деносумаб обладает благоприятным профилем долгосрочной безопасности. По данным Leonard M. и соавторов [27], 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 [31].

Таким образом, успешный международный опыт клинического применения и обширная доказательная база деносумаба демонстрируют его хороший профиль переносимости и высокую клиническую эффективность, позволяющую существенно улучшить прогноз пациентов с ОП. Потенциальная возможность применения деносумаба в качестве монотерапии у пациентов с ОП, удобство применения (один раз в 6 мес. подкожно) свидетельствует о несомненных перспективах использования препарата для лечения и профилактики системного остеопороза и предупреждения переломов костей на фоне этого заболевания. Деносу-

маб (Prolia, „Amgen Incorporation“) является первым препаратом, представляющим собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к RANKL. Он разрешен к применению в США (FDA, 9 августа 2009) и странах ЕС (ЕМЕА, 2 июня 2010). В настоящее время лечение деносумабом получают 520000 пациентов более чем в 58 странах мира. Введение в практику деносумаба позволяет больным системным остеопорозом с оптимизмом смотреть в будущее.

Другим потенциальным кандидатом в качестве средства для лечения постменопаузального ОП является оданакатиб (МК-0822) – непептидный ингибитор катепсина К, основного протеолитического фермента ОК. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, осуществляемой остеокластом, ремоделировании кости и деградациии хряща [33]. При резорбции костной ткани после растворения гидроксилapatитов происходит расщепление органических компонентов матрикса с участием катепсина К. В результате действия этого фермента из полости резорбции кости в кровотоки попадают большие фрагменты разрушенного коллагена, состоящие из N-телопептидов и связанных с ними поперечных пиридиновых мостиков-сшивков, а также C-телопептидов коллагена типа 1 (СТХ). Установлено, что протеолитическая активность катепсина К наиболее высокая при низких значениях pH [35].

В преclinical экспериментах на животных и клинических наблюдениях определена высокая и избирательная, ин-

Таблица. Сравнительная клиническая эффективность деносумаба и алендроната по их способности изменять МПКТ (в%) и концентрацию маркеров костной резорбции (СТХ и P1NP; в %) в плазме крови женщин с постменопаузальным остеопорозом

Исследовательская программа	DECIDE	STAND
Количество пациентов, n	n=1189	n=504
Источник	Brown et al. [2]	Kendler et al. [23]
Исследуемые препараты	D vs A	D vs A
Продолжительность исследования	12 мес.	12 мес.
Бедренная кость	3,5 vs 2,6, $p < 0,0001$	1,9 vs 1,05, $p < 0,0001$
Вертел бедренной кости	4,5 vs 3,4, $p < 0,0001$	1,3 vs 0,38, $p < 0,0001$
Поясничный отдел позвоночника	5,3 vs 4,2, $p < 0,0001$	3,03 vs 1,85, $p < 0,0001$
СТХ	89 vs 64, $p < 0,0001$	54 vs 34, $p < 0,0001$
P1NP	76 vs 56, $p < 0,0001$	67 vs 31, $p < 0,0001$

Примечания: D – деносумаб; A – алендронат; vs – сравнение действия препаратов; N – число пациентов, участвующих в исследовательской программе; СТХ – C-телопептид коллагена типа 1; P1NP – N-концевой пролепептид проколлагена типа 1; МПКТ – минеральная плотность костной ткани.

гибирующая функцию катепсина К, способность оданакатиба [29]. При приеме препарата в дозе 50 мг внутрь еженедельно в течение 36 месяцев 399 женщинами с верифицированными признаками ОП отмечалось снижение концентрации в плазме крови маркеров резорбции костной массы – СТХ, NTX и PINP на 50%, 60% и 25% соответственно в сравнении с исходными показателями. Одновременно отмечалось повышение абсолютных показателей минеральной плотности костной массы бедренной кости на 5,8%, вертела бедренной кости на 5,0% и поясничного отдела позвоночника на 7,9% [7]. Прием оданакатиба в течение 36 месяцев снижал риск развития повторных нетравматических переломов проксимального отдела бедренной кости на 8,3%, в поясничном отделе позвоночника на 10,7%. По данным American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, выполняемое с участием 16000 пациентов, направленное на оценку клинической эффективности и безопасности оданакатиба, назначаемого для лечения и предотвращения переломов у женщин, больных постменопаузальным остеопорозом, должно завершиться к 2012 году.

Литература

1. *Baron R.* Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects / R. Baron, S. Ferrari, R.G.G. Russel // *Bone*. – 2011. – Vol.48, №4. – P. 677-692.
2. *Brown J.P.* 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.P. Brown, R.L. Prince, C. Deal [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2009. – Vol.24, №1. – P. 153-161.
3. *Cummings S.R.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis / S.R. Cummings, J. San Martin, M.R. McClung [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.361, №8. – P. 756-765.
4. *Darnay B.G.* TRAFs in RANK signaling / B.G. Darnay, A. Besse, A. Poblentz [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – Vol.597, №1. – P. 152-159.
5. *Dhanwal D.K.* Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation / D.K. Dhanwal, E.M. Dennison, N.C. Harvey [et al.] // *Indian J. Orthop.* – 2011. – Vol.45, №1. – P. 15-22.
6. *Edelman E.* Epidemiology und gesellschaftliche Knochen der Osteoporose / E. Edelman // *Bad Aibling*. – 2009. – 56 p.
7. *Eisman J.A.* Olanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect / J.A. Eisman, H.G. Bone, D.J. Hosking [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol.26, №2. – P. 242-251.
8. *Fujisaki K.* Receptor activator of NF-kappaB ligand induced the expression of carbonic anhydrase II, cathepsin K, and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW 264-7 cells / K. Fujisaki, N. Tanabe, N. Suzuki [et al.] // *Life Sci.* – 2007. – Vol.30, №4. – P. 1311-1318.
9. *Gehring L.* Osteoporosis: management and treatment for orthopaedic surgeons / L. Gehrig, J. Lanc, M. O'Connor // *J. Bone Joint Surgery Am.* – 2008. – Vol.90, №6. – P. 1362-1374.
10. *Hamdy N.A.T.* Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis/ N.A.T. Hamdy // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2006. – Vol.8, №1. – P. 50-54.
11. *Harvey N.* Osteoporosis: impact on health and economics / N. Harvey, E.M. Dennison, C. Cooper // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – Vol.6, №1. – P. 99-105.
12. *Hdussler B.* Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany – the Bone EVA Study / B. Hdussler, H. Gothe, D. Gol [et al.] // *Osteoporosis Int.* – 2007. – Vol.18, №1. – P. 77-84.
13. *Helas S.* Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice / S. Helas, C. Göttsch, M. Schoppet [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2009. – Vol.175, №2. – P. 473-478.
14. *Hikiji H.* The roles of prostanoids, leukotriens and platrled-activating factor in bone metabolism and disease / H. Hikiji, T. Takato, T. Shimizu, S. Ishii // *Progress Lipid Res.* – 2008. – Vol.47, №2. – P. 107-126.
15. *Hofbauer L.* Die rolle des RANK/RANKL/OPG-Signalwegs in Knochenstoffwechsel / L. Hofbauer, T. Racher // *Fortbildung Osteologie*. – 2010. – Bd. 3, №5. – P. 118-121.
16. *Imai Y.* Minireview: osteoprotective action of estrogens is mediated by osteoclastic estrogen receptor-alpha / Y. Imai, S. Kondoh, A. Kouzmenko, S. Kato // *Mol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 24, №5. – P. 87.
17. *Jabbar S.* Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis / S. Jabbar, J. Drury, J.N. Fordham [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol.64, №4. – P. 354-357.
18. *Jakob F.* Pathophysiology of bone metabolism / F. Jakob, L. Seefried, R. Ebert // *Internist.* – 2008. – Vol.49, №10. – P. 1159-1169.
19. *Kanis J.A.* Position Paper: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J.A. Kanis, N. Burlet, C. Cooper [et al.] // *Osteoporosis Int.* – 2008. – Vol.19, №4. – P. 399-428.
20. *Kato S.* Hormones and osteoporosis update. Estrogen and bone remodeling / S. Kato // *Clin. Calcium.* – 2009. – Vol.19, №7. – P. 951-956.

Полный список литературы находится в редакции

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИ-RANKL
МОНОКЛОНАЛЬНОГО ЛЮДСЬКОГО АНТИТІЛА
ДЕНОСУМАБА ТА ІНГІБИТОРА КАТЕПСИНА К
ОДАНАКАТИБА В ЛІКУВАННІ ОСТЕОПОРОЗУ**

Сагаловські С., Кунце П., Шонерт М.

*Відділення ортопедії клініки Median, Бад
Лаузік, Німеччина*

Резюме. В огляді літератури представлено сучасні погляди на клітинно-молекулярні механізми розвитку ремоделювання кістки та патогенез остеопорозу. Відкриття цитокінової RANKL-RANK-OPG системи та значної ролі катепсину К в процесі ремоделювання кісткової тканини спричинило значний прогрес у розумінні механізмів розвитку захворювання й дозволило розробити препарати нової генерації – деносумаб, повністю людське моноклональне антитіло до RANKL (receptor activator nuclear factor kappa B ligand) та інгібітор катепсину К оданакатиб, які пригнічують процес резорбції кісткової тканини.

Ключові слова: ремоделювання кістки, RANKL-RANK-OPG система, катепсин К, остеопороз, деносумаб, оданакатиб.

**PROSPECTS FOR THE USE ANTI-RANKL
MONOCLONAL ANTIBODY DENOSUMAB AND
CATHEPSIN K INHIBITOR ODANACATIB IN THE
TREATMENT OF OSTEOPOROSIS**

Sagalovsky S., Kunze P., Schünerth M.

*Department of Orthopedie clinic Median, Bad
Lausick, Germany*

Abstract. The article presents review of literature dedicated to the contemporary view on the cellular-molecular mechanisms of the bone remodeling and pathogenesis of the osteoporosis. The discovery of the cytokine RANKL-RANK-OPG system and significant role of the cathepsin K in process bone remodeling has made progress in understanding of the mechanisms of development of disease and possibility to development of the drugs of the new generation – denosumab, a fully human RANKL monoclonal antibody and inhibitor cathepsin K odanacatib that inhibits the bone resorption.

Key words: bone remodeling, RANKL-RANK-OPG system, cathepsin K, osteoporosis, denosumab, odanacatib.