

Таргетная терапия в лечении остеопороза

Савохина М.В.

Кафедра фармакотерапии

Национальный фармацевтический университет

Харьков, Украина

marinadoc10@gmail.com

В последние годы в фармакологии прочно закрепилось понятие таргетной терапии. Ее основное отличие от традиционной, или эмпирической, заключается в том, что синтезу молекулы – фармакологического препарата предшествуют глубокое изучение механизмов заболевания и поиск потенциальных мишеней для терапевтического вмешательства.

В постменопаузе показатели костного обмена меняются: возрастает частота активаций костных ремоделирующих единиц, активность остеокластов, то есть костной резорбции. Наряду с этим увеличивается и образование костной ткани, но оно не способно полностью компенсировать резорбцию [1]. Как известно, снижение уровня эстрогенов способствует значительному увеличению экспрессии лиганда рецептора ядерного фактора каппа бета (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand – RANKL) и относительному уменьшению остеопротегерина (osteoprotegerin – OPG) в остеобластах [4]. Как следствие – избыточное привлечение остеокластов и повышение костной резорбции. Активация системы RANKL – RANK – OPG является универсальным механизмом привлечения остеокластов в норме. Именно через эту систему усиливается остеокластогенез при подавляющем большинстве патологических состояний (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, ревматоидный артрит и т.д.) [4].

Деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, высокоспецифичный ингибитор RANKL. Применение деносумаба у человека имитирует эффект OPG, предупреждая взаимодействие RANK – RANKL и тем самым останавливая созревание новых остеокластов. Деносумаб по аналогии с OPG связывает RANKL, что предупреждает взаимодействие с RANK, а соответственно и образование остеокласта. Циркулируя в крови и межклеточной жидкости, деносумаб проникает в каждую ремоделирующую единицу. Его распределение не зависит от скорости костного ремоделирования, типа костной ткани.

Антитело к RANKL имеет значительно больший период полувыведения в отличие от OPG, который также был синтезирован. Однако период полувыведения даже модифицированного OPG требует частых инъекций. Кроме того, будучи биологическим препаратом, деносумаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения [15].

Остеопороз – хроническое заболевание, что предполагает пожизненное лечение и наблюдение пациентов. Лечение деносуабом у лиц с остеопорозом целесообразно начинать до достижения индивидуальной терапевтической цели в отношении увеличения МПК (минеральной плотности кости). Терапия деносуабом оправдана также после лечения бисфосфонатами (БФ), когда желаемая прибавка МПК не достигнута, или после лечения терипаратидом, срок применения которого ограничен двумя годами. На фоне лечения деносуабом значительно снижаются сывороточные концентрации маркера костного разрушения – С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТх), который остается подавленным в течение шести месяцев от момента инъекции препарата с легкой тенденцией к повышению к пятому и шестому месяцам. Концентрация маркера остается сниженной на протяжении всего периода лечения, в том числе при его пролонгации на шесть и более лет, но сразу после отмены препарата быстро увеличивается и даже несколько превышает исходное значение [3].

Деносуаб хорошо переносится, достаточно безопасен. При его применении не выявлено нарушений со стороны микроархитектоники костной ткани при гистологическом исследовании. Одна подкожная инъекция 60 мг 1 раз каждые 6 месяцев, вводится в бедро, живот или наружную поверхность плеча [2]. На фоне этой терапии пациенты как дополнение должны получать препараты и пищевые добавки, содержащие кальций и витамин D. Вместе с тем терапия деносуабом полностью обратима. При отмене препарата наблюдаются снижение МПК и восстановление костного ремоделирования.

1. Almeida M., Han L., Bellido T. et al. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by beta-catenin-dependent and -independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. № 50. P. 41342–41351.

2. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 8. P. 756–765.

3. Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M. 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. Vol. 43. № 2. P. 222–229.

4. Pietschmann P., Mechtcheriakova D., Meshcheryakova A. et al. Immunology of osteoporosis: a mini-review // Gerontology. 2016. Vol. 62. № 2. P. 128–137.