

**ВПЛИВ ДЕНОСУМАБУ НА МІНЕРАЛЬНУ ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК
З ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ**

КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня» (м. Суми)

nataliyayakovenchuk@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом дослідження по темі «Вивчити загальні ланки в механізмі патогенезу остеопорозу, остеоартрозу та остеохондрозу хребта для обґрунтування підходів підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування». Шифр теми ЦФ.2017.1.НАМНУ, № державної реєстрації 0117U001021.

Вступ. Післяменопаузальний остеопороз – це одна з найбільш поширених хвороб у жінок. Особливістю цього захворювання є зменшення маси кісток. В губчастій кістці зафіксовано порушення гістоархітектури, що пов'язано зі стоншенням кісткових трабекул, їх зв'язку між собою, наявністю тріщин та мікропереломів. Компактна кістка має резорбційні порожнини, стоншена. Рівень втрати кістки найбільш високий в перший рік після менопаузи [1]. Механізми порушень пов'язані з негативним ремоделюванням кістки, тобто після менопаузи остеокластична активність підвищується, внаслідок чого процес резорбції кістки перевищує кісткоутворення [2,3,4]. Ці зміни призводять до зниження міцності кістки, розвитку остеопорозу та з віком підвищують ризик остеопоротичних переломів [NIH Consensus]. Серед медикаментозної терапії для профілактики та лікування остеопорозу найбільш поширено використовують бісфосфонати [5,6,7,8,9]. Призначення антиостеопорозної терапії – підвищити якість кістки та знизити ризик переломів. Однак в останні роки відкриття нового механізму резорбції кісткової тканини привело до створення таргетних препаратів, серед яких – деносумаб [10]. Доведено, що в індукції диференціювання остеокластів значну роль відіграє рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В-ліганд (RANKL), який експресують стромальні клітини кісткового мозку, остеобласти та Т-клітини [11,12,13]. Зв'язок RANKL з рецептор-активатором ядерного фактора каппа-В (RANK) призводить до активації та підвищенню остеокластогенезу. Зниження диференціації клітин-попередників остеокластів та активності зрілих клітин є одним з методів антиостеопорозної терапії. Запобігання активації остеокластів сприяє остеопротегерін, який також експресують остеобласти. Зв'язавшись з RANKL лігандом, остеопротегерін гальмує активацію остеокластів, що призводить до зниження резорбції кістки.

Деносумаб є одним з таргетних препаратів, це моноклональні антитіла людини (IgG2), які специфічно зв'язуються з RANKL та гальмують диференціювання клітин-попередників в остеобласти та їх активність [14].

Мета дослідження: оцінити мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у жінок з постменопаузальним остеопорозом після лікування деносумабом.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єкт дослідження – перебіг мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з остеопорозом на тлі лікування деносумабом.

Для дослідження ефективності цільової терапії деносумабом на кістковому денситометрі «Explorer QDR», Holodgic» було обстежено 131 жінку з постменопаузальним остеопорозом віком від 58 до 66 років, які перебували на стаціонарному лікуванні або лікувалися амбулаторно. Оцінювали мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у поперековому відділі хребта (L_1-L_{IV}) і проксимальному відділі стегнової кістки. МЩКТ визначали відповідно до критеріїв ВООЗ: Т-критерій до -1 (стандартного відхилення) – норма, Т-критерій нижче -1 до -2,5 – остеопенія, нижче -2,5 – остеопороз [15]. Усіх пацієнток було розподілено на дві групи: основну, в яку ввійшли 101 жінка (середній вік – $61,8 \pm 1,76$ років, ІМТ $28,28 \pm 1,09$ кг/м²) яким вводився деносумаб та контрольну, в яку було включено 30 осіб (середній вік – $62,5 \pm 1,82$ років, ІМТ $27,68 \pm 1,95$ кг/м²), які не отримували лікування деносумабом та були досліджені після прийому препарату кальцію з вітаміном D3. У 26 (25,7%) жінок ОП було діагностовано вперше, у 75 (74,3%) – діагноз був поставлений раніше (середня тривалість захворювання – $4,8 \pm 1,7$ років).

Критерії виключення: жінки з наявними злоякісними та ендокринними захворюваннями, прийомом глюкокортикоїдів, протисудомних медикаментів, хворі з тяжкою хронічною соматичною патологією.

Виділеній групі жінок з остеопорозом було призначено лікування препаратом деносумаб (торгова назва Проліа, Amgen). Пацієнткам препарат в дозі 60 мг вводили під шкіру живота кожні 6 місяців. На тлі антиостеопорозної терапії пацієнтки дослідної та контрольної груп отримували щодня 1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D3. Обстеження на кістковому денситометрі жінки дослідної групи проходили через 6 міс, 1 рік, 1,5 роки, 2 та 3 роки, контрольної групи через 3 роки.

Цифрові показники були проаналізовані за допомогою програми Excel с залученням можливостей програми Statistica 6.0 (StatSoft, США). Розраховувалися середня арифметична (M) та її стандартне відхилення (s). Вірогідність було оцінено з використанням t-критерію Стьюдента. Значення P < 0,05 вважали статистично вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення. Демографічні показники 101 жінки, яким було призначено деносумаб та які були включені в дослідження МЩКТ, представлено в **табл. 1**. Всі досліджені жінки були похилого віку, менопауза не була ранньою. Індекс маси тіла у більшості жінок був підвищений. На момент 1-го візиту у жінок виявлено остеопороз, що було підставою для включення в дослідження. Кожна з груп включала нових пацієнток, які лікувалися деносумабом від 6 міс. до 3 років.

У разі порівняння показників МЩКТ до та після лікування деносумабом, виявлено статистично вірогідне підвищення МЩКТ в поперековому відділі хребта, що було зафіксовано через 6 міс., тобто після 1-го вве-

Таблиця 1.

Демографічні показники жінок та мінеральна щільність кісткової тканини в проекції тіл хребців до та після лікування деносумабом

Показники	Терміни спостереження				
	6 міс. (n = 23)	1 рік (n = 36)	1,5 роки (n = 13)	2 роки (n = 19)	3 роки (n = 10)
Вік, роки	61,3 ± 1,73	62,1 ± 1,23	62,3 ± 1,63	63,4 ± 1,53	64,3 ± 2,70
Вік менопаузи, роки	47,8 ± 1,06	48,0 ± 0,90	49,5 ± 1,04	48,0 ± 1,40	46,1 ± 2,52
Вага, кг	70,4 ± 2,52	73,5 ± 1,97	72,5 ± 3,49	67,7 ± 1,85	66,3 ± 2,73
Ріст, см	157,4 ± 1,05	157,7 ± 1,05	159,0 ± 1,76	156,4 ± 1,20	157,2 ± 3,21
ІМТ	28,4 ± 1,03	29,5 ± 0,74	28,7 ± 1,40	27,7 ± 0,65	27,1 ± 1,64
МЩКТ-1 (г/см ²) 1-й візит	0,747 ± 0,02	0,727 ± 0,02	0,722 ± 0,03	0,736 ± 0,02	0,724 ± 0,04
МЩКТ-2 (г/см ²) наступні візити	0,776 ± 0,02*	0,773 ± 0,02*	0,771 ± 0,03*	0,787 ± 0,02*	0,789 ± 0,04*
% зміни МЩКТ	+3,98 ± 1,14	+6,38 ± 0,65	+7,07 ± 0,25	+7,33 ± 1,28	+9,41 ± 1,74
T – критерій, 1-й візит	-2,7 ± 0,18	-2,9 ± 0,16	-2,9 ± 0,25	-2,8 ± 0,16	-2,9 ± 0,36
T – критерій, наступні візити	-2,5 ± 0,17	-2,5 ± 0,17	-2,5 ± 0,27	-2,4 ± 0,16	-2,3 ± 0,36

Примітка. P – вірогідність МЩКТ-1 порівняно з МЩКТ-2 на кожен термін спостереження (< 0,05).

дення препарату та на наступних термінах спостереження.

За порівнянням показників МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки вірогідне підвищення МЩКТ було зафіксовано тільки на кінцевий термін дослідження пацієнток, а саме через 1,5 роки лікування деносумабом (табл. 2).

Пацієнтки контрольної групи на термін першого обстеження мали показник МЩКТ на рівні 0,732±0,03 г/см² (T-критерій складав -2,8), через 3 роки – 0,728±0,04 г/см² (T-критерій складав -2,7). Тобто, лікування тільки препаратами кальцію з вітаміном D3 сприяло стабілізації показника МЩКТ, однак підвищення МЩКТ не було досягнуто.

Дані, отримані нами після лікування жінок деносумабом через рік практично співпадали з даними літератури, де представлено підвищення МЩКТ в поперековому відділі хребта на +5.21 %, в нашому дослідженні – на +6,38 %, проксимальному відділі стегнової кістки – на +2,54% [16], в нашому дослідженні – на 2,83%.

В літературі представлено дані довготривалих досліджень, так, після 8 років лікування жінок деносумабом зафіксовано підвищення МЩКТ в поперековому

відділі хребта та в проксимальному відділі стегнової кістки на 16.5 і 6.8%, відповідно [17]. Нами через 3 роки отримано підвищення МЩКТ в поперековому відділі хребта на +9,1%, а в проксимальному відділі стегнової кістки на +4,18% що порівняно з довготривалим лікуванням можна розглядати як позитивний результат. За даними літератури відомо, що лікування деносумабом не тільки підвищує МЩКТ, але й знижує ризик остеопоротичних переломів, впливаючи на якість кістки [18,19,20].

Протягом всього терміну спостереження у пацієнток не зафіксовано погіршення клінічного стану та виникнення компресійних переломів тіл хребців та периферичних переломів.

Показники росту у жінок на всі терміни обстеження залишались стабільними, середній зріст складав (157,5±1,6) см при включенні в дослідження та (157,4±1,5) см через 3 роки, при цьому не було виявлено зниження зросту на 2 см чи більше в жодній пацієнтки.

Таким чином, проведено дослідження впливу препарату деносумаб на показники МЩКТ у жінок похилого віку з післяменопаузальним остеопорозом.

За даними кісткової денситометрії доведено ефективність лікування на всі терміни дослідження, починаючи з 6-ти міс.

Таблиця 2.

Демографічні показники жінок та мінеральна щільність кісткової тканини в проксимальному відділі стегнової кістки до та після лікування деносумабом

Показники	Терміни спостереження		
	6 міс. (n = 5)	1 рік (n = 6)	1,5 роки (n = 5)
Вік, роки	67,6±5,45	67,2±1,24	60,6±2,66
Вік менопаузи	45,6±2,23	47,8±2,07	50,7±3,57
Вага, кг	62,9±4,32	74,4±6,0	62,1±1,86
Зріст, см	154,2±2,28	160,9±3,38	56,4±3,34
ІМТ	25,48±0,96	28,9±1,4	25,46±1,43
МЩКТ (г/см ²) 1-й візит	0,642±0,02	0,720±0,05	0,648±0,05
МЩКТ (г/см ²) наступні візити	0,654±0,02 P > 0,05	0,741±0,05 P > 0,05	0,676±0,05 P < 0,05
% МЩКТ	2,12±1,14	2,83±1,15	4,18±0,40*
T -score 1	-2,4±0,16	-1,8±0,40	-2,4±0,40
T -score 2	-2,4±0,19	-1,7±0,44	-2,2±0,44

Висновки

1. МЩКТ в поперековому відділі хребта поступово підвищувалася на всі терміни дослідження (від 6 міс. до 3-х років), на кінцевий термін зафіксовано підвищення МЩКТ на 9,1%.

2. В ділянках проксимального відділу стегнової кістки достовірно підвищення МЩКТ на 4,18% зафіксовано тільки через 1,5 року.

3. Побічних ефектів дії препарату не встановлено.

Перспективи подальших досліджень.

Провести моніторинг визначення особливостей ремоделювання кістки у жінок з післяменопаузальним остеопорозом за даними дослідження біохімічних маркерів обмінних процесів кісткової тканини, а саме: резорбції – кісткоутворення.

Література

1. Mc Clung. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2017 Mar;3(1):8-17.
2. Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2012;4(2):61-76.
3. Gallagher JC, Tella SH. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;142:155-70.
4. Sujatha V, Revathi M, Rajakumari H, Sadana A, Radhika Rani KC. Bone density and biochemical Mmarkers of bone turnover in premenopausal women and postmenopausal women. *J. of Dental and Medical Sciences*. 2015 Aug;14(8):48-52.
5. Takeuchi Y. Innovation of bisphosphonates for improvement of adherence. *Clin Calcium*. 2017;27(2):197-202.
6. Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Hagino H, et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (Zoledronate treatment in efficacy to osteoporosis; ZONE study). *Osteoporos Int*. 2017 Jan;28(1):389-98.
7. Adler RA, El Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner*. 2016;31:16-35.
8. Hagino H. Bisphosphonate. *Nihon Rinsho*. 2015 Oct;73(10):1683-9.
9. Altman AR, Tseng WJ, de Bakker CMJ, Huh BK, Chandra A, Qin L, et al. A closer look at the immediate trabecula response to combined parathyroid hormone and alendronate treatment. *Bone*. 2014;61:149-57.
10. Geusens P. New insights into treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *RMD Open*. 2015;1(1):1-5.
11. Tet A. Mechanisms of osteoclast-dependent bone formation. *International Bone & Mineral Society*. 2013;2:449.
12. Park JH, Lee NK, Lee SY. Current Understanding of RANK Signaling in Osteoclast differentiation and maturation. *Mol. Cells*. 2017;40(10):706-13.
13. Matsuda Y, Motokawa M, Kaku M, Sumi H, Tanne K, Tanimoto K. RANKL and OPG expression: Jiggling force affects root resorption in rats. *The Angle Orthodontist*. 2017 Jan;87(1):41-8.
14. Michałowska M, Znorko B, Oksztulska-Kolanek E, Kamiński T, Pawlak D. A view at monoclonal antibodies in therapy of osteoporosis. *Polish annals of medicine*. 2015;22:149-54.
15. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994 Nov;4(6):368-81.
16. Sánchez A, Brun LR, Salerni H, Costanzo PR, González D, Bagur A, et al. Effect of Denosumab on Bone Mineral Density and Markers of Bone Turnover among Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Osteoporosis [Internet]*. 2016 Aug [cited 2018 June 16];1(1-6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992763>
17. Mc Clung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):227-35.
18. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, et al. Clinical trials express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2599-607.
19. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, et al. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *Osteoporos Int*. 2015 Feb;26(2):765-74.
20. Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM. Denosumab for the Treatment of Osteoporosis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015;11(3):461-70.

ВПЛИВ ДЕНОСУМАБУ НА МІНЕРАЛЬНУ ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК З ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Яковенчук Н. М.

Резюме. Деносумаб є одним з таргетних препаратів, це моноклональні антитіла людини (IgG2), які специфічно зв'язуються з RANKL і гальмують диференціювання клітин-попередників в остеокласти та їх активність. *Мета дослідження:* оцінити мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у жінок із постменопаузальним остеопорозом після лікування деносумабом. *Об'єкт і методи.* Для дослідження ефективності терапії деносумабом на кістковому денситометрі «Explorer QDR», Holodgis» було обстежено 131 жінку з постменопаузальним остеопорозом у віці від 58 до 66 років. 101 жінка отримували лікування деносумабом в поєднанні з препаратом кальцію і вітаміну Д (дослідна група), 30 жінок – кальцій і вітамін Д (контрольна група). Оцінювали МЩКТ в поперековому відділі хребта і проксимальному відділі стегнової кістки. *Результати.* Виявлено підвищення МЩКТ у жінок, які лікувалися деносумабом, через 6 міс. 1; 1,5; 2 і 3 роки, з кінцевим результатом через 3 роки на 9,1% в поперековому відділі хребта і на 4,18% у проксимальному відділі стегнової кістки. *Висновки.* За даними кісткової денситометрії доведена ефективність лікування деносумабом жінок з постменопаузальним остеопорозом на терміни дослідження, починаючи з 6-ти місяців і до 3-х років.

Ключові слова: деносумаб, жінки, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопенія, остеопороз.

ВЛИЯНИЕ ДЕНОСУМАБА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Яковенчук Н. Н.

Резюме. Деносумаб является одним из таргетных препаратов, это моноклональные антитела человека (IgG2), которые специфически связываются с RANKL и тормозят дифференцировку клеток-предшественников в остеокласты и их активность. *Цель исследования:* оценить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у женщин с постменопаузальным остеопорозом после лечения деносумабом. *Объект и методы.* На костном денситометре «Explorer QDR», Holodgis» было обследовано 131 женщину с постменопаузальным остеопорозом в возрасте от 58 до 66 лет. 101 женщина получали лечение деносумабом в сочетании с препаратом кальция и витамина Д (опытная группа), 30 женщин – кальций и витамин Д (контрольная группа) Оценивали МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. *Результаты.* Выявлено повышение МПКТ у женщин, леченных деносумабом, через 6 мес. 1; 1,5; 2 и 3 года, с конечным результа-

том через 3 года на 9.1% в поясничном отделе позвоночника и на 4.18% в проксимальном отделе бедренной кости. *Вывод.* По данным костной денситометрии доказана эффективность лечения деносуабом женщин с постменопаузальным остеопорозом на сроки исследования, начиная с 6-ти мес. и до 3-х лет.

Ключевые слова: деносуаб, женщины, минеральная плотность костной ткани, остеопения, остеопороз.

INFLUENCE OF DENOSUMABLE ON MINERAL BONE TISSUE DENSITY IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Yakovenchuk N. N.

Abstract. Postmenopausal osteoporosis is one of the most common diseases in women. The peculiarity of this disease is the reduction of bone mass. In the trabecular bone there is a violation of histoarchitecture, which is associated with the rupture of bone trabeculae, their relationship with each other, the presence of cracks and microflakes. Compact bone has resorptive cavities. Mechanisms of violations are associated with negative bone remodeling, increasing osteoclastic activity increases after menopause, resulting in a bone resorption process that exceeds bone formation. The basis of the negative remodeling of the bone is the activation of osteoclasts by RANKL receptors, which express osteoblasts. Denosumab is one of the target drugs, which are human monoclonal antibodies (IgG2) that specifically bind to RANKL and inhibit the differentiation of precursor cells in osteoclasts and their activity.

The purpose of the study was to assess the bone mineral density (BMD) with postmenopausal osteoporosis women after treatment with denosumab.

Object and methods. It was investigated the effectiveness of targeted therapy with denosumab on the Explorer QDR bone densitometer, Holodgic, 131 women with postmenopausal osteoporosis aged 58 to 66 years who were inpatient treatment or were treated outpatiently were screened. The experimental group of women received treatment with denosumab and calcium with vitamin D. The control group consisted of 30 women with osteoporosis treated with calcium alone with vitamin D. Bone mineral density (BMD) was evaluated of in the lumbar spine and proximal femur.

Results. In the case of comparison of BMD before and after treatment with denosumab, a statistically significant increase in BMD in the lumbar spine was observed, which was recorded after 6 months, that is, after the first administration of the drug and for the following observation periods – 1; 1,5; 2 and 3 years. A year later, BMD in the lumbar spine was found to be 6.38 %, and the proximal femur was 2.83%.

After 3 years, BMD in the lumbar spine in women was increased in 9.1%, and in the proximal femury in 4.18%, it was considered a positive result. Patients in the control group had a BMD at the level of $0.732 \pm 0.03 \text{ g/cm}^2$ for the first survey period (T-criterion was -2.8), after 3 years – $0.782 \pm 0.04 \text{ g/cm}^2$ (T-criterion was -2, 7). That is, the treatment of calcium with vitamin D3 only stabilize the BMD, but no increase in BMD was achieved. During the entire period of observation in patients, there was no deterioration in the clinical status and the occurrence of compression fractures of vertebrae and peripheral fractures.

The growth rates in women for all terms of the survey remained stable, the average height was $(157.5 \pm 1.6) \text{ cm}$ when included in the study and $(157.4 \pm 1.5) \text{ cm}$ after 3 years.

Conclusion. Thus, the study of the effect of the drug denosumab on BMD in elderly women with postmenopausal osteoporosis was conducted. According to bone densitometry, the efficacy of treatment has been demonstrated for all terms of the study, starting at 6 months.

Key words: denosumab, women, mineral density of bone tissue, osteopenia, osteoporosis.

*Рецензент – проф. Ліхачов В. К.
Стаття надійшла 21.06.2018 року*