

О.П. Борткевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца и клинической ревматологии
ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Формирование костной ткани: ключевое звено прочности кости

Физиология костной ткани взрослого человека зависит от интенсивности ремоделирования. Между его двумя основными составляющими (резорбцией кости остеокластами и ее формированием остеобластами) существует сильная взаимосвязь: любое воздействие на один из этих процессов повлечет сходные изменения и в другом. В настоящее время появляется все больше данных о механизмах этого явления, также называемого сопряженным процессом [1]. Так, в частности, уже установлена вовлеченность в его реализацию огромного числа различных молекул [1]. Ключевую роль в организации ремоделирования играют остециты, контроль над действием которых осуществляется большой коммуникационной сетью, образованной внутри костной ткани [2, 3].

Терапия остеопороза основана либо на подавлении резорбции, либо на усилении формирования костной ткани. Длительный прием таких антирезорбтивных средств, как бисфосфонаты, может быть сопряжен с развитием осложнений, в частности с атипичными переломами бедра [4]. Продолжительность последовательной терапии препаратами, стимулирующими формирование костной ткани, такими как терипаратид, ограничена 24 мес. Таким образом, лечение одного пациента оказывается очень длительным процессом. Альтернативой могут стать препараты, одновременно снижающие резорбцию и стимулирующие формирование костной ткани. В настоящее время все больше данных указывают на то, что такими свойствами обладает только стронция ранелат [5]. **Уникальный механизм действия стронция ранелата и его влияние на кортикальный слой костной ткани могут быть особенно актуальны при выборе стратегии длительной терапии [6, 7]. Такой двойной механизм действия позволяет предположить, что стронция ранелат будет способствовать ускорению заживления переломов, особенно на стадии репаративной фазы, где ключевая роль принадлежит остеобластам [8].**

Стронция ранелат (в Украине зарегистрирован под торговым названием Бивалос) – первое лекарственное средство нового поколения. Препарат обладает двойным механизмом действия и показан для снижения риска переломов бедра и позвонков при постменопаузальном остеопорозе, а также для лечения остеопороза у мужчин с повышенным риском возникновения переломов [23].

Принцип действия стронция ранелата кардинально отличается от такового других современных антиостеопоротических препаратов.

Исследования *in vitro* доказали, что стронция ранелат:

- увеличивает образование кости в культуре костной ткани, а также размножение предшественников остеобластов и синтез коллагена в культуре клеток кости;
- уменьшает резорбцию костной ткани за счет снижения дифференциации остеокластов и их резорбционной активности.

В экспериментальных исследованиях показано, что стронция ранелат увеличивает трабекулярную костную массу, количество трабекул и их толщину, что приводит к повышению прочности кости [22].

Биопсия как золотой стандарт оценки костной ткани

Золотым стандартом оценки непосредственного влияния препаратов для лечения остеопороза на кость является биопсия костной ткани. Биопсия осуществляется в области гребня подвздошной кости, из которой получают образец костной ткани в форме цилиндра. Этот

метод дает возможность идентифицировать участки неминерализованного (остеоидной ткани) и минерализованного костного матрикса и используется для выявления интенсивности формирования костной ткани, а также других параметров. Активность образования кости определяют с помощью оценки площади минерализации, выраженной как соотношение минерализованной площади и общей поверхности кости [22].

В этом направлении неоспоримым доказательством формирования костной ткани при лечении стронция ранелатом является проведенное международное двойное слепое исследование с парными биопсиями. В данном исследовании с участием 268 женщин с постменопаузальным остеопорозом оценивали эффект стронция ранелата и алендроната на кость через 6 и 12 мес терапии. Через 6 мес лечения площадь минерализации, выраженная как соотношение минерализованной площади и общей поверхности кости (основной показатель исследования), у больных, получавших стронция ранелат, составила 2,94%, алендронат – 0,20% ($p < 0,001$). Таким образом, по данным наибольшего гистоморфометрического исследования, активность формирования кости у пациенток, которые применяли стронция ранелат, была значительно выше, чем у участниц, получавших алендронат, с последующим увеличением эффекта под влиянием стронция ранелата на протяжении 12 мес терапии. **Стронция ранелат также более выражено в сравнении с алендронатом повышает интенсивность формирования кости и минеральную аппозицию через 6 и 12 мес лечения. Этот эффект обусловлен двойным механизмом действия препарата, который способствует восстановлению физиологического баланса костного ремоделирования и формированию новой, более крепкой костной ткани.** В то же время бисфосфонаты, как было показано, угнетали образование костной ткани [24] (рис. 1).

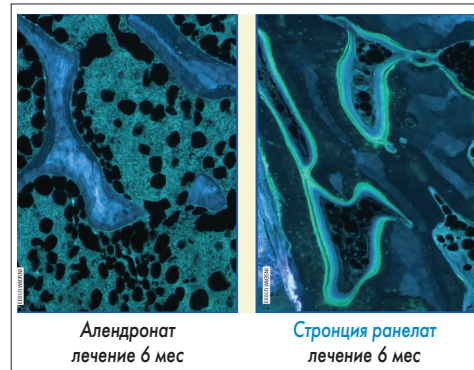


Рис. 1. Влияние стронция ранелата на формирование костной ткани в сравнении с алендронатом

В другом исследовании влияние стронция ранелата изучалось с помощью микрокомпьютерной томографии костных биоптатов, отобранных спустя 3 года

терапии. Так, 20 образцов были взяты у пациентов, принимающих стронция ранелат, и 21 – у использующих плацебо. Согласно полученным результатам было показано, что прием стронция ранелата сопряжен с увеличением толщины кортикального слоя (+18%; $p=0,008$) и количества трабекул (+14%; $p=0,05$), снижением структурного модельного индекса (-22%; $p=0,01$) и сепарации трабекул (-16%; $p=0,04$), а также с отсутствием изменений пористости кортикального слоя [20, 21].

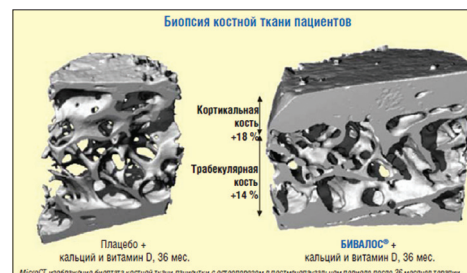


Рис. 4. Стронция ранелат улучшает микроархитектуру костной ткани

Согласно полученным недавно данным стронция ранелат также эффективен в тех случаях, когда процесс восстановления костной ткани у пациентов угнетен после приема бисфосфонатов [29]. Гистоморфометрия 15 парных биопсий костной ткани больных, которые раньше на протяжении длительного времени получали различные бисфосфонаты, продемонстрировала, что стронция ранелат запускает регенерацию кости, даже если кость «заморожена». **Спустя год лечения стронция ранелат достоверно увеличивает объем трабекулярной кости на 30%, толщину трабекул на 10% и плотность межтрабекулярных контактов на 48%. В соответствии с этими данными, даже если процесс восстановления костной ткани у пациентов был подавлен вследствие приема бисфосфонатов, стронция ранелат достоверно регенерирует костную ткань.**

Детерминанты прочности кости

Для выполнения своей основной опорной функции кость должна быть достаточно твердой. С другой стороны, она также должна обладать способностью к деформации, чтобы иметь возможность поглощать прилагаемую энергию и при этом не ломаться. Твердость, но эластичность – две основные составляющие прочности кости. Противоположным состоянием кости является хрупкость, то есть ее неспособность перераспределить прилагаемую силу, вследствие чего происходит внутреннее растяжение кости, не связанное с падениями [9]. Способность кости быть одновременно твердой, но эластичной и поэтому прочной определяется ее минеральным составом и структурой.

Кость представляет собой сложный композитный материал, в котором 33% приходится на коллаген (органический

компонент), а 66% сухого веса – на связанные с фибриллами коллагена кристаллы кальция гидроксиапатита. Органический компонент обеспечивает эластичность костной ткани, а кристаллы гидроксиапатита – ее твердость [10].

В целом прочность кости определяется не только качеством материала, но и его пространственной ориентацией. Кость имеет вид состоящей из взаимосвязанных элементов губчатой структуры, окруженной слоем компактного вещества (кортикальный слой), внутри которой располагается костный мозг (губчатое вещество). Трабекулярная кость формируется в основном на концах трубчатых костей и теле позвонков – в местах, куда прикладываются высокие нагрузки, для поглощения энергии которых требуется эластичность. Кортикальная кость преобладает в диафизах трубчатых костей, где потребность в твердости преобладает над таковой в эластичности [11].

Кортикальный слой сформирован из остеонов, в центре которых находятся гаверсовы, а между ними – фолькмановские каналы. Чем выше плотность остеонов, тем больше сопротивляемость компактного вещества к развитию трещин [12].

Поверхность внутрикорткальных гаверсовых и фолькмановских каналов (на поперечных срезах, имеющих вид пор) является зоной инициации внутрикорткального ремоделирования. Если у взрослого человека при ремоделировании процесс резорбции преобладает над процессом формирования, его следствием станет повышение внутрикорткальной пористости. Увеличиваясь и сливаясь, каналы фрагментируют кортикальный слой, превращая его в подобие трабекулярного, и истончают его изнутри, возможно, даже больше, чем эндокорткальная резорбция (рис. 2). Это является

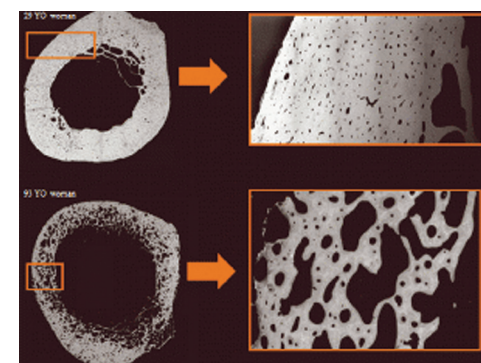


Рис. 2. Передняя поверхность подвздошной области 29-летней женщины (микроснимки, верху). Кортикальный слой 90-летней женщины (микроснимки, внизу)

ключевым фактором потери костной массы в кортикальном слое, наблюдаемой в процессе старения (68%), и, вероятно, основной причиной увеличения хрупкости кости, поскольку известно, что повышение пористости приводит к 7-кратному снижению твердости

кортикального слоя [13]. Истончение трабекулярного слоя, перфорации и разобщение также приводят к увеличению хрупкости кости, однако нарушение трабекулярной структуры костного матрикса оказывает меньшее влияние на жесткость кости, чем уменьшение объема кортикального слоя [14]. Таким образом, следует пересмотреть распространенное мнение о том, что остеопороз возникает как следствие нарушения структуры трабекулярной кости.

Особое внимание привлекают сравнительные результаты 2-летнего наблюдения (рис. 3). У пациенток, применявших

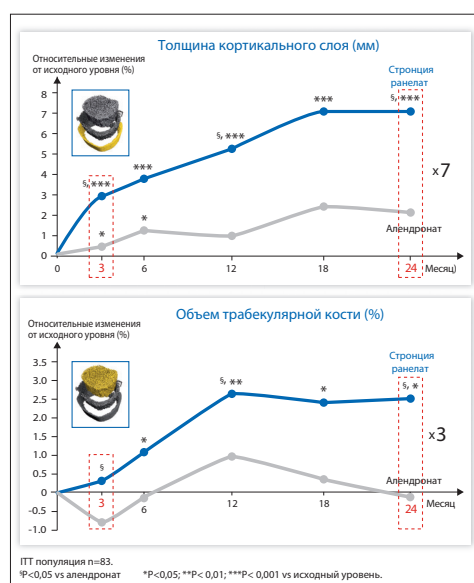


Рис. 3. Стронция ранелат по сравнению с алендронатом оказывает более выраженное влияние на микроархитектуру кости

стронция ранелат, достоверно более чем почти в 7 раз по сравнению с исходной увеличилась толщина кортикальной кости и в 3 раза — объем трабекулярной кости. Проведенное исследование показало, что стронция ранелат по сравнению с алендронатом оказывает существенно более выраженное положительное влияние на кортикальную и трабекулярную микроструктуру кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Результаты данного сравнительного наблюдения подтвердили улучшение микроструктуры кости, которое показано в более ранних работах, где на микрокомпьютерных томограммах биоптатов выявлено положительное влияние стронция ранелата на кортикальную и трабекулярную костную ткань [18]. Улучшение микроструктуры кости имеет существенное значение для повышения ее качества и прочности. Эти данные объясняют эффективность стронция ранелата в отношении снижения частоты переломов бедренной кости и других длинных костей, поскольку кортикальный слой является основным компонентом последних.

МПКТ и ее связь с достоверными клиническими результатами

Прочность кости легко измерить в условиях *in vitro*, когда есть возможность проводить механические тесты непосредственно на образцах кости. Однако в условиях *in vivo* выполнение таких механических тестов невозможно, в связи с чем и возникла необходимость в разработке околных путей измерения прочностных характеристик кости.

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ), измеряемая с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии, является наиболее популярным прямым методом выявления повышенного риска переломов у пациентов, а также оценки влияния заболевания и терапии на прочностные характеристики кости. Минусами этого метода можно назвать его низкую чувствительность и ограниченную специфичность. Большое количество переломов возникают

у женщин уже в состоянии остеопении (Т-показатели МПКТ < -2,5 СО)[15]. Низкая чувствительность и ограниченная специфичность отчасти могут объясняться тем, что МПКТ не позволяет получить детальные сведения о структуре и минеральном составе костной ткани.

Различные препараты имеют разный механизм повышения МПКТ, а значит, и разную корреляцию между МПКТ и снижением риска возникновения переломов. Так, если в случае с бисфосфонатами повышение МПКТ происходит за счет гиперминерализации, то, например, стронция ранелат, увеличивает МПКТ за счет формирования костной ткани (рис. 4). Именно поэтому существует высокая корреляция между

увеличением МПКТ и снижением риска возникновения переломов при лечении стронция ранелатом — 74%, в то время как для бисфосфонатов этот показатель варьирует от 16 до 40%, а для деносумаба составляет 35%. Таким образом, у больных, которые лечатся стронция ранелатом, рост МПКТ по данным рентгенологической денситометрии является четким прогностическим критерием снижения риска переломов.

Эта закономерность подтверждается в клинических исследованиях, где для стронция ранелата получено максимальное значение в снижении абсолютного риска переломов как позвонков, так и бедра, в 2 раза превосходящее соответствующие показатели при лечении антирезорбентами.

Эта информация, несомненно, должна учитываться клиницистами при выборе методов терапии.

Выраженное влияние на формирование кости и ее качество — ключевое свойство стронция ранелата, что объясняет доказанную эффективность его использования для профилактики переломов позвонков, бедренной и других костей [25-27]. Эта ключевая особенность также предопределяет уникальность терапии стронция ранелатом, при которой эффективность профилактики переломов сохраняется на протяжении свыше 10 лет, что обосновывает его применение в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с остеопорозом [28].

Список литературы находится в редакции.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики

БІВАЛОС®

Стронцію ранелат, 2 г

Для лікування постменопаузального остеопорозу та остеопорозу у чоловіків¹

Збільшує утворення кістки¹

Зменшує резорбцію кісткової тканини¹

Збільшує міцність кістки¹



Зниження ризику переломів стегна та хребців¹

1. Інструкція для медичного застосування препарату Бівалос

Регістраційне посвідчення № UA/4943/01/01 від 09.08.2011

Показання: лікування постменопаузального остеопорозу для зниження ризику переломів стегна та хребців. Лікування остеопорозу у чоловіків з підвищеним ризиком виникнення переломів. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Венозна тромбоземія (ВТЕ), включаючи тромбоз глибоких вен та тромбозомію легеневої артерії, у тому числі в анамнезі. Тимчасова або довготривала іммобілізація (наприклад після операційного періоду або тривалого постільного режиму). Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Молоко та молочні продукти, а також лікарські засоби, що містять кальцій, можуть знизити біодоступність стронцію на 60-70%. Тому прийом препарату Бівалос® і вказані речовини повинні розділятися інтєрвалом часу не менше 2 годин. Прийом антацидних засобів може призводити до незначного зменшення всмоктування стронцію ранелату, тому рекомендується їх приймати через 2 години після прийому препарату Бівалос®. Під час застосування антибіотиків групи тетрациклінів та хінолонів лікування препаратом Бівалос® слід тимчасово припинити. **Побічна дія:** нудота, діарея, головний біль. Зазначені ефекти зазвичай слабо виражені, мають оборотний характер і не потребують відміни препарату. Можливо виникнення реакцій з боку шкіри та скелетно-м'язової систем. В рідких випадках можливе виникнення реакції гіперчутливості тяжкого ступеня, що супроводжується шкірним висипом з еозинофілією та системними симптомами. У випадку виникнення будь-яких реакцій з боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини необхідні відміни лікування без наступного поновлення та призначення глюкокортикоїдів системної дії. (Для отримання детальної інформації ознайомтеся з інструкцією до медичного застосування препарату). **Особливості застосування:** Призначення Бівалосу пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв не рекомендовано. У пацієнтів з порушеннями функції печінки та пацієнтів похилого віку відсутня необхідність корекції дози препарату Бівалос®. Бівалос® повинен призначатися з обережністю пацієнтам, що мають підвищений ризик виникнення тромбоземії (ВТЕ). Лікування таких пацієнтів вимагає необхідності моніторингу симптомів та проведення профілактики ВТЕ. Наявність в Бівалосі допоміжної речовини аспартам може викликати небажану реакцію у хворих на фенілкетонурію. **Умови відпуску:** за рецептом лікаря.

Для отримання детальної інформації ознайомтеся з інструкцією до медичного застосування препарату. Інформація приведена в скороченні. Для отримання детальної інформації ознайомтеся з інструкцією до медичного застосування препарату.



Представництво Ле Лаборатуар Серв'є:
Київ, вул. Воровського, 24. Тел. (044)490-34-41, факс (044)490-34-40
Для додаткової інформації завітайте на сайт: www.servier.ua

1 саше в день