

В.В. Поворознюк, д.м.н., профессор, Н.В. Григорьева, д.м.н., Н.И. Дзерович, к.м.н.,  
 ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева» НАМН Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

## Стронция ранелат в клинической практике: достижения и перспективы

**Остеопороз – наиболее распространенное системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности костной ткани (КТ) с последующим увеличением риска и количества остеопоротических переломов. В Европе, США и Японии остеопорозом страдают 75 млн человек. При этом количество больных с каждым годом увеличивается, что связано с постарением населения и увеличением числа постменопаузальных женщин.**

Ускоренное ремоделирование КТ в постменопаузальном периоде вызывает дисбаланс между формированием и резорбцией кости, приводящий к ее потере, возникновению остеопоротических переломов. Почти у каждой третьей женщины в возрасте 65 лет и старше наблюдается как минимум один остеопоротический перелом. Только в США остеопороз приводит к возникновению 250 тыс. переломов бедренной кости, 250 тыс. переломов костей предплечья и 700-750 тыс. вертебральных переломов в год.

Долгое время основными фармакологическими средствами терапии постменопаузального остеопороза были антирезорбенты – бисфосфонаты, заместительная гормональная терапия, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (ралоксифен), кальцитонин. В последние годы выбор антиостеопоротических средств увеличился за счет препаратов с анаболической активностью. Среди последних – стронция ранелат, двухвалентная стронциевая соль ранеловой кислоты, обладающая уникальным двойным механизмом действия. В декабре 2006 года стронция ранелат, зарегистрированный под коммерческим названием Бивалос, появился на фармацевтическом рынке Украины. *В отличие от антирезорбентов, стронция ранелат одновременно не только снижает резорбцию КТ, но и увеличивает ее формирование, способствуя восстановлению нарушенной при остеопорозе микроархитектоники КТ.*

### Механизм действия стронция ранелата

В настоящее время существует несколько гипотез относительно возможного влияния стронция на состояние КТ, все они тщательно изучаются. Установлено, что стронция ранелат активирует рецепторы, чувствительные к кальцию в клетках, в том числе не относящихся к костной системе. Вторым механизмом действия реализуется через систему RANK-RANK-лиганд-остеопротегерин. Как известно, остеопротегерин – белок, который вырабатывается остеобластами и блокирует взаимодействие RANK с RANK-лигандом, что приводит к снижению синтеза остеокластов. Таким образом, стронция ранелат оказывает антирезорбтивный эффект, так как уменьшает дифференцировку преостеокластов в остеокласты, повышает формирование КТ за счет стимуляции репликации преостеокластов и увеличения количества остеобластов, повышает экспрессию остеопротегерина в остеобластах. В последнее время появились данные, свидетельствующие о возможном влиянии стронция ранелата на Wnt-сигнальный путь, а также на экспрессию некоторых генов, ответственных за метаболизм КТ, в частности генов DKK1, Runx2, ALP.

### Экспериментальные исследования эффективности стронция ранелата

В настоящее время многочисленные литературные данные свидетельствуют о существующих метаболических эффектах стронция на КТ in vitro и in vivo. В многочисленных экспериментальных исследованиях на здоровых животных показано, что стронций в низких дозах снижает интенсивность костной резорбции и увеличивает формирование КТ, в результате чего повышается костная масса. Показано, что введение солей стронция в низких дозах здоровым животным *стимулирует увеличение объема трабекулярной кости без изменения минерального состава КТ, эндостальное и периостальное костеобразование, при этом полученные данные свидетельствовали о прямом эффекте стронция на формирование КТ.* У здоровых растущих крыс введение стронция приводило к увеличению количества трабекул и уменьшению их повреждения без отрицательных эффектов на минерализацию, что ассоциировалось с дозозависимым увеличением биомеханических характеристик КТ в аксиальном и дистальном скелете и улучшением качества КТ. *Таким образом, исследования in vivo на здоровых животных свидетельствуют о том, что низкие дозы стронция могут увеличивать костную массу в различных участках скелета, усиливая процессы формирования КТ и уменьшая ее резорбцию без отрицательного влияния на минерализацию КТ.*

У экспериментальных животных с остеопенией введение стронция ранелата оказывает положительное влияние на костную массу и минеральный состав КТ, подтверждая потенциальную способность стронция к коррекции системной остеопении. В настоящее время положительный эффект стронция ранелата доказан на двух установленных моделях остеопении: в результате оvariэктомии и иммобилизации. Так, введение стронция ранелата оvariэктомизированным крысам сразу же после операции предупреждает потерю КТ, индуцированную эстрогенным дефицитом, посредством увеличения объема и толщины трабекул, улучшения минерального состава кости, снижения увеличенного костного обмена и восстановления содержания минеральных элементов. *В отличие от бисфосфонатов и эстрогенов, которые угнетают как процессы резорбции, так и процессы формирования КТ, стронция ранелат снижает интенсивность костной резорбции без угнетения костеобразования, что подтверждается результатами гистоморфометрических и биомеханических исследований и свидетельствует о независимом эффекте на процессы резорбции и формирования КТ.*

Изучение эффективности стронция ранелата на модели иммобилизованных животных показало, что он ингибирует интенсивность костной резорбции и/или стимулирует костеобразование,

предотвращая потерю эндостальной КТ на иммобилизированной конечности. Исследования in vivo подтверждают концепцию дозозависимого влияния стронция на уменьшение костной резорбции, усиление костеобразования и снижение потери костной массы на разных моделях животных, что свидетельствует о его потенциальном эффекте в лечении остеопороза.

В настоящее время доказан эффект стронция ранелата на процессы резорбции и формирования КТ in vitro. Некоторые исследования подтверждают потенциальную дозозависимую способность стронция угнетать резорбцию КТ in vitro, в том числе резорбцию, индуцированную введением ПТГ, что свидетельствует о его прямом влиянии на остеокласты. Продемонстрировано, что в культуре костных клеток цыпленка при введении 1,25-дигидроксивитамина D, который стимулирует дифференциацию остеокластов, введение стронция ранелата снижает на 40-50% количество остеокластов, влияя на два основных остеокластных маркера – карбоангидразу II и рецепторы витронектина. E. Sanalis и соавт. показали, что стронция ранелат стимулирует формирование КТ в культуре клеток свода черепа. Исследователи предположили, что это может быть связано с увеличением репликации клеток-предшественников остеобластов. Стронция ранелат in vitro также ингибирует резорбцию КТ свода черепа у мышей и в изолированной культуре клеток крыс. У оvariэктомизированных крыс стронция ранелат предупреждал потерю костной массы путем снижения резорбции КТ; при этом формирование КТ оставалось повышенным. Стронция ранелат увеличивал костную массу и улучшал механические свойства тел позвонков и длинных трубчатых костей у крыс.

Таким образом, в настоящее время доказано влияние стронция ранелата на процессы резорбции и формирования КТ, однако клеточные и молекулярные механизмы этого влияния изучены не полностью.

### Клиническая оценка эффективности стронция ранелата

Среди проведенных клинических исследований стронция ранелата всем требованиям доказательной медицины соответствуют четыре: PREVOS, STRATOS, SOTI и TROPIS. Цель исследований PREVOS (профилактика ранней постменопаузальной потери костной массы стронция ранелатом) и STRATOS (назначение стронция ранелата для лечения остеопороза) состояла в том, чтобы определить минимальную дозу, при которой стронция ранелат будет эффективным в отношении профилактики потери костной массы у женщин в раннем постменопаузальном периоде без остеопороза и в лечении постменопаузального остеопороза позвоночника. Оба исследования



В.В. Поворознюк



Н.В. Григорьева



Н.И. Дзерович

были рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми по определению эффективной дозы в параллельных группах и продолжались 2 года. В исследовании PREVOS 160 женщин в раннем постменопаузальном периоде были рандомизированы в группу плацебо и три основные группы (прием стронция ранелата в дозе 125, 500 или 1000 мг/сут). В исследовании STRATOS 353 женщины с постменопаузальным остеопорозом, по крайней мере, с одним вертебральным переломом и T-показателем для минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника <-2,5 SD были рандомизированы в группу плацебо и три основные группы (прием стронция ранелата в дозе 0,5, 1,0 или 2 г/сут). В обоих исследованиях первичным критерием эффективности была МПКТ поясничного отдела позвоночника, определенная методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии. Вторичные критерии эффективности включали инцидентность новых деформаций тел позвонков (только в исследовании STRATOS) и динамику биохимических маркеров метаболизма КТ.

В исследовании PREVOS увеличение МПКТ поясничного отдела по сравнению с исходными данными в группе пациентов, принимавших 1 г/сут стронция ранелата, через два года составило (+5,53%) и было выше по сравнению с отрицательной динамикой (-0,75%) в группе плацебо (p<0,001); на уровне всей бедренной кости: стронция ранелат – (+3,21%) и (-0,88%) в группе плацебо (p<0,001); на уровне шейки бедренной кости: стронция ранелат – (+2,46%) и (-0,87%) в группе плацебо (p<0,001). В исследовании STRATOS ежегодное увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе больных с постменопаузальным остеопорозом, принимавших стронция ранелат в дозе 2 г/сут, составило (+7,3%) и было достоверно выше по сравнению с динамикой (+0,5%) в группе плацебо (p<0,001); на уровне шейки бедренной кости: стронция ранелат – (+3,1%) и (-0,6%) в группе плацебо (p<0,001). Отмечалось достоверное снижение количества пациентов с новыми переломами тел позвонков на втором году лечения в группе больных, принимавших 2 г/сут (относительный риск 0,56; 95% доверительный интервал 0,35-0,89).



В обох дослідженнях спостерігали достовірне збільшення маркера формування КТ (костний ізотоп щелочної фосфатази) в групі більш високої дози. Екскреція з мочой маркера резорбції КТ (N-телопептид) була нижче в групі хворих, приймавших стронція ранелат, по порівнянню з групою плацебо в дослідженні STRATOS. Стронція ранелат добре переносився пацієнтами в цих дослідженнях. Мінімальна доза, при якій стронція ранелат є ефективним в запобіганні втрати костної маси у жінок в ранньому постменопаузальному періоді без остеопорозу, склала 1,0 і 2,0 г/сут відповідно.

Дослідження SOTI продемонструвало швидке і ефективне зниження кількості нових вертебральних переломів у постменопаузальних жінок з остеопорозом. В дослідження включили 1649 жінок в постменопаузальному періоді з установленим остеопорозом (по показателям МПКТ) і, як мінімум, одним вертебральним переломом. Пацієнтки були розподілені на дві групи, одна з яких отримувала перорально стронція ранелат (2 г/сут), друга – плацебо в течение 3 лет на фоні прийому препаратів кальція і вітаміну D. В кінці першого року терапії відзначено зменшення ризику вертебральних переломів на 49% в групі, що отримувала стронція ранелат, по порівнянню з групою плацебо і на 52% зменшення ризику симптоматических переломів. В течение 3-летнего періоду лікування в групі, що отримувала стронція ранелат, установленно зменшення ризику нових вертебральних переломів на 41% по порівнянню з групою плацебо.

Проведене міжнародне подвійне плацебо-контрольоване дослідження TROPOS дозволило оцінити ефективність стронція ранелата в зменшенні ризику неverteбральних переломів. Дослідження проведено з участю 5091 пацієнта з 12 стран Европы і Австралії в віці старше 70 лет, с низкой МПКТ шийки бедренної кістки (показатель T < -2,5 SD), що отримували стронція ранелат 2 г/сут щодня (n=2537) більш 3 лет на фоні прийому препаратів кальція і вітаміну D в обох групах. Достовірне зменшення (16%) відносительного ризику неverteбральних остеопоротических переломів було виявлено в групі жінок, приймавших стронція ранелат (p=0,04), також відзначалось достовірне зменшення на 19% (p=0,031) відносительного ризику нових остеопоротических переломів предплечья, таза, грудни, ребер, ключицы, проксимального отдела бедренної кістки. Установлено, що стронція ранелат добре переноситься пацієнтами і не викликає побічних ефектів.

В подальшому отримані результати десятилітніх спостережень за пацієнтами в дослідженнях SOTI і TROPOS. Виявлено, що при прийомі стронція ранелата в течение 5 лет МПКТ на рівні позвонка достовірно збільшується с кожним роком і досягає значення 34,5% по порівнянню с исходними даними; на рівні шийки і всієї бедренної кістки МПКТ збільшувалась до 7 лет, досягає, відповідно, значень 10,7 і 11,7% по порівнянню с исходними показателями, і затем оставалась стабільною до 10 лет. Для оцінки 10-летней ефективності стронція ранелата в захисті от переломів використовувалась методика порівняння ризику розвитку переломів в групі активної терапії в перші 5 лет (с 0 до 5 лет) лікування

по порівнянню с последующими п'ятью годами терапії (с 5 до 10 лет). Несмотря на старение участников наблюдаемой группы, не было отмечено повышения частоты случаев новых переломов (как вертебральных, так и неverteбральных) за период с 5-го по 10-й год лечения в сравнении с первыми п'ятью годами терапії. **Это свидетельствует о сохраняющейся эффективности стронция ранелата в защите от переломов любой локализации на протяжении 10 лет лечения. При этом стронция ранелат остается безопасным и хорошо переносимым лекарственным средством.**

На сьогоднішній день стронція ранелат рекомендован як препарат першої лінії терапії постменопаузального остеопорозу в клінічних рекомендаціях багатьох стран – Австралії, Бельгії, Болгарії, Венгрії, Німеччини, Гонконга, Італії, Іспанії, Латвії, Сингапура, Словенії, України, Франції і др.

В Україні препарат активно використовується з 2006 года.

**Влияние стронция ранелата на репаративную регенерацию костной ткани**

*Существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что стронция ранелат не только улучшает процессы ремоделирования КТ, но и способствует улучшению микроархитектоники и повышению ее качественных характеристик, а также эндохондральной оссификации, что является важным в консолидации переломов.*

*В ряде экспериментальных исследований было продемонстрировано положительное влияние стронция ранелата на биохимические и микроструктурные свойства костной мозоли, интеграцию имплантата в КТ и фиксацию имплантата.*

В дослідженнях V. Naberthmann, K. Kafchitsas, G. Olender і соавт. оцінена ефективність стронція ранелата по порівнянню с терипаратидом у оварієктомірованих крыс с експериментальним остеопорозом і закритими переломами в області діафіза. У крыс, що отримували стронція ранелат, резистентність костної мозолі к скручиванню була вище, чем у контрольних (не отримувалих лікування) оварієктомірованих крыс (p<0,05). ПОВЫШЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К Скручиванию не было отмечено у крыс, що отримували терипаратид. В то же время об'єм костної мозолі был больше у крыс обеих отримувалих лікування групп. Эти данные указывают на більш високе якість образующейся в мозолі КТ у крыс, що отримували стронція ранелат. Влияние стронция ранелата в течение 4 или 8 недель на процессы регенерации КТ изучено также у оварієктомірованих крыс с переломами большеберцовой кістки. В группе животных, що отримували стронція ранелат, достовірно кращими были показатели, характеризующие механические свойства КТ (работа разрушения, прочность КТ) по порівнянню с показателями животных, не отримувалих лікування, а также кращими были показатели микроархитектоники КТ (по данным микрокомпьютерной томографии).

Подальшим підтвердженням можливостей стронція ранелата являються дані двох експериментальних досліджень его влияния на остеointegrацию имплантата. **Стронция ранелат достоверно (и дозозависимо) по сравнению с не получавшими лечения животными улучшает свойства КТ и ее микроархитектоники в области титанового имплантата.**

В раніше опублікованих дослідженнях, проведених с участієм жінок

с постменопаузальным остеопорозом, показано, что **применение стронция ранелата способствует улучшению микроархитектоники не только trabecкулярной, но и кортикальной КТ.** В последние годы в ряде ведущих изданий появились клинические сообщения о потенциальном эффекте стронция ранелата в консолидации переломов у пациентов с постменопаузальным остеопорозом и вторичным остеопорозом у больных с ревматоидным артритом.

В статье D.N. Alegre, C. Ribeiro, C. Sousa и соавт. описан положительный опыт использования стронция ранелата в лечении осложненных переломов длинных (трубчатых) костей у пациентов различного возраста. Несмотря на некоторые ограничения при анализе данных клинических случаев (особенности нагрузки, репозиция отломков, длительность консолидации, индивидуальные особенности физиологии КТ), которые также могут оказывать влияние на консолидацию переломов у больных, результаты лечения свидетельствуют о потенциальной возможности использования Бивалоса в клинике.

В настоящее время проводятся несколько рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности стронция ранелата у пациентов в отношении консолидации переломов различной локализации: мультицентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование по оценке эффективности действия 2 г/сут стронция ранелата по сравнению с плацебо на сроки консолидации перелома у мужчин и женщин с остеопорозом «Исследование по изучению консолидации перелома» (протокол № CL3-12911-035); международное

открытое исследование у пациентов с остеопорозом «Эффект стронция ранелата (2 г/сут) у пациентов с нарушенной консолидацией при переломах конечностей (протокол № CL3-12911-036); мультицентровое проспективное плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование по оценке эффективности стронция ранелата на снижение КТ вокруг эндопротеза у пациентов после тотальной артропластики (протокол № CL3-12911-037).

Существующие на сегодня экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что стронция ранелат улучшает микроархитектонику КТ и ускоряет сроки консолидации переломов. Проводимые в настоящее время рандомизированные исследования в этом направлении позволяют оценить его роль у пациентов с переломами.

*В рандомизированных исследованиях также подтверждена эффективность стронция ранелата в лечении глюкокортикоид-индуцированного остеопороза и остеопороза у мужчин. Таким образом, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что применение стронция ранелата достоверно увеличивает МПКТ, положительно влияет на ее структуру и качество, в связи с чем снижает риск вертебральных и неverteбральных переломов.*

Все вышеуказанное делает стронция ранелат препаратом первого выбора в лечении системного остеопороза как во многих европейских странах, так и в Украине.

Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции.  
Мистецтво лікування, № 4 (100), 2013 г.

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

# БІВАЛОС®

Стронція ранелат, 2 г

**Для лікування постменопаузального остеопорозу та остеопорозу у чоловіків<sup>1</sup>**

- Збільшує утворення кістки<sup>1</sup>
- Зменшує резорбцію кісткової тканини<sup>1</sup>
- Збільшує міцність кістки<sup>1</sup>

**Зниження ризику переломів стегна та хребців<sup>1</sup>**

1 саше в день

Представництво Лс. Лаборатор Сервіс, Київ, вул. Воровського, 24. Тел. (044)490-34-41, факс (044)490-34-40. Для додаткової інформації завітайте на сайт: WWW.SERVIER.UA