

БИВАЛОС (СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ) – НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА

Л.И. Беневоленская

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Остеопороз (ОП) — системное метаболическое заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышенный риск переломов. Определено, что сегодня свыше 200 млн. человек во всем мире имеют ОП [1]. В связи с удлинением продолжительности жизни и увеличением числа лиц пожилого возраста данная проблема становится особенно важной. Социальная значимость ОП определяется его последствиями — переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающих значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста, снижением качества жизни и, отсюда, большими материальными затратами на лечение и профилактику заболевания. По данным Европейского Союза, число переломов вследствие ОП в 2000г. достигло в Европе 3,79 млн., а прямая цена лечения переломов составила 32 млрд. евро [1]. У 20% пациентов с ОП в течение 1 года после перелома возникал второй. В России, по данным эпидемиологический исследований, число переломов вследствие ОП ежегодно может достигать 3,6 млн. [2].

Несмотря на разработку в большинстве стран Европы, в том числе и в России, клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению ОП и внедрению их в практику, организация конкретной помощи больным ОП в практической медицине представляет определенные трудности. Несмотря на эффективность существующих медицинских препаратов, остается потребность в создании новых лекарств с более высоким эффектом и лучшей переносимостью. Поэтому появление лекарственных препаратов, не только формально альтернативных существующим, но и с новым механизмом действия, каким является Бивалос (стронция ранелат), о чем свидетельствуют преclinical исследования, представляет несомненный интерес.

Восприимчивость кости, а также системных и местных гормонов к фармакологическим препаратам предоставляет целый ряд возможностей для создания лекарств, благоприятно воздействующих на костную ткань.

Используемые в настоящее время для профилактики и лечения ОП препараты обладают одним из трех механизмов действия: подавление резорбции кости (антирезорбтивные или антикатаболические препараты); стимуляция костеобразования («анаболические» препараты), например, терипаратид и другие формы паратиреоидного гормона; и препараты нового поколения, которые комбинируют оба механизма. Таким средством двойного действия (DABA- dual-acting agents) является стронция ранелат (Бивалос).

Бивалос проявляет высокую клиническую эффективность в предотвращении и позвоночных и периферических переломов, включая переломы эпифиза бедра [3]. Его уникальное действие отличается от других лекарств, используемых при ОП. Бивалос оказывает антирезорбтивный и остеогенный эффекты на костные клетки *in vitro*, а также в экспериментах на животных *in vivo*. Исследования, направленные на раскрытие точного механизма действия Бивалоса, продолжаются.

В настоящее время доказано, что Бивалос индуцирует синтез новой костной ткани путем стимуляции репликации преостеобластов (предшественников остеобластов), которые образуются в костном мозге. Благодаря такому эффекту, препарат начинает действовать уже на этапе образования клеток, что приводит к увеличению их числа и, соответственно, повышению активности синтеза костного матрикса.

Одновременно с этим Бивалос предотвращает разрушение костной ткани остеокластами. Препарат уменьшает дифференцировку преостеокластов (клеток-предшественниц остеокластов) в зрелые остеокласты, приводя к снижению их активности и, следовательно, подавлению костной резорбции [2,4,5].

Комбинация двух механизмов действия Бивалоса, направленных на образование и резорбцию костной ткани, проводит к смещению костного обмена в пользу образования костной ткани.

Каков же механизм влияния стронция ранелата на костные клетки? Было предположено несколько вариантов действия, и все они в настоящий момент тщательно изучаются. Обнаружено, что Бивалос активирует рецепторы (CaSR — calcium-sensing receptor), чувствительные к кальцию в клетках, не относящихся к костной системе. Другие

рецепторы, не относящиеся к CaSR, могут, однако, тоже быть чувствительными к стронцию. Недавно установлено, что рецепторы, не относящиеся к CaSR, участвуют в стимулирующем влиянии стронция ранелата на репродукцию преостеобластов у мышей, не имеющих CaSR [6,7].

Кроме того, в недавно опубликованном исследовании Т. Brennan с соавт. (2006) было доказано, что Бивалос одновременно повышает пролиферацию остеобластов и экспрессию в них остеопротегерина.

Как известно, остеопротегерин — белок, который вырабатывается остеобластами и блокирует взаимодействие RANK с лигандом RANKL, тем самым ингибируя активность и синтез остеокластов [8].

Следовательно, Бивалос оказывает антирезорбтивный эффект, т.к. уменьшает дифференцировку преостеокластов в остеокласты, повышает формирование костной ткани за счет стимуляции репликации преостеобластов и увеличения количества остеобластов, повышает экспрессию остеопротегерина в остеобластах и таким образом снижает активность и синтез остеокластов, восстанавливает баланс ремоделирования в пользу образования костной ткани за счет ее формирования, с одной стороны, и уменьшения резорбции кости — с другой.

Исследования с использованием современных технологий: компьютерной рентгеновской гистоморфометрии, магнитного резонанса показали, что Бивалос при длительном применении улучшает микроархитектуру трабекулярной и кортикальной кости: увеличивает толщину трабекул (+18%) и объем трабекул, уменьшает пространство между трабекулами (-16%).

Основным показателем эффективности лечебного препарата при ОП является снижение частоты переломов. В двух многоцентровых проспективных рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (SOTI и TROPOS), в которых участвовали женщины из 75 центров в 12 странах (SOTI — 1649 и TROPOS — 5091 пациенток), было получено достоверное снижение переломов в 3-х и 5-и летнем исследовании. Как видно из табл. 1, снижение относительного риска (RR) новых переломов позвонков отмечалось уже после первого года лечения, достигая 32% после 3-х лет терапии и 31% после 5 лет. Сходная картина наблюдалась в отношении периферических переломов, где риск переломов снизился на 31% и 26% соответственно (табл.2). Следует подчеркнуть важность снижения риска переломов бедра у женщин 74 лет и старше с Т-критерием = -2,4SD, имеющих высокий риск переломов, на 36% через 3 года лечения Бивалосом. Анализ 5-летних результатов указывает на эффективность Бивалоса в профилактике позвоночных и внепозвоночных переломов при длительном ежедневном приеме препарата: снижение частоты переломов позвонков на 24 % и переломов бедра на 15 % (рис.) [9].

За 3 года лечения минеральная плотность костной ткани (МПКТ) повысилась в позвоночнике на 14,4% (SOTI), в шейке бедра на 8,2%. В эксперименте в компрессионных тестах на образцах позвонков и средней трети бедра выявлено дозозависимое увеличение предельного сопротивления перелому, а также увеличение прочности кости на месте микротрещин.

Объединенные результаты SOTI и TROPOS демонстрируют способность Бивалоса предотвращать переломы в различных возрастных группах: как в пожилом возрасте, в случаях тяжелого ОП, так и в более молодом у пациентов с остеопенией [10].

Показана способность Бивалоса снижать частоту переломов независимо от факторов риска переломов, таких как пожилой возраст, МПКТ, переломы в анамнезе, семейная предрасположенность к ОП, низкий индекс массы тела, курение. Бивалос уменьшал жалобы на боль в спине и демонстрировал положительное влияние на качество жизни пациентов, которое оценивалось с помощью международного опросника QUALIOST [12].

Отмечается достаточно удовлетворительная переносимость препарата. Вместе с тем имели место

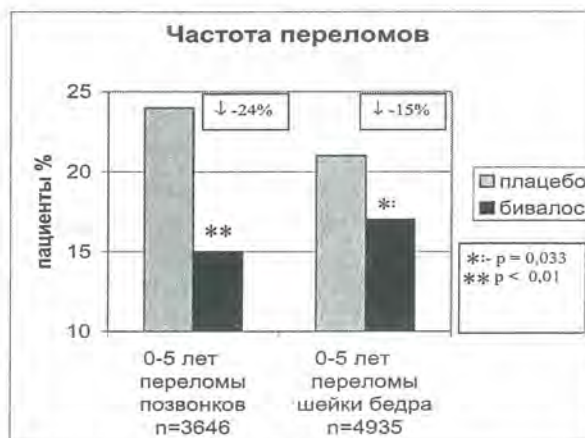
Таблица 1
СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА НОВЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ

Через 1 год	↓RR — 59%	p = 0,002
Через 3 года	↓RR — 32%	p = 0,013
Через 5 лет	↓RR — 31%	p = 0,010

Таблица 2
СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА НОВЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

Через 1 год	↓RR — 41%	p = 0,027
Через 2 года	↓RR — 31%	p = 0,011
Через 5 лет	↓RR — 26%	p = 0,019

Рисунок
СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПЕРЕЛОМОВ ПРИ 5-ЛЕТНЕМ ЛЕЧЕНИИ БИВАЛОСОМ



желудочно-кишечные симптомы (тошнота у 7,2%, на — плацебо — 4,43%; диарея 6,7% против 5,0%, гастрит 2,3% и 2,7%), головная боль — 3,4% против 2,42%, дерматит — 5,5% и 4,1%. Различия между основной и плацебо группами в основном отмечались в первые 3 месяца лечения. На фоне терапии наблюдались также преходящий подъем уровня креатинкиназы, транзиторное снижение кальция и паратиреоидного гормона в сыворотке крови, подъем фосфора, что может объясняться активацией стронцием кальций чувствительных рецепторов, как было показано в эксперименте *in vitro*. Эти изменения были клинически незначимыми и не приводили к неблагоприятным последствиям. Обнаружено значимое увеличение тромбоэмболий в основной группе по сравнению с плацебо, однако пока нет рационального объяснения этому явлению, поскольку препарат не влияет на гемостаз. Это несоответствие исчезло, когда женщины, имевшие в анамнезе тромбоэмболические нарушения, были исключены из подсчета [13].

Результатом удовлетворительной переносимости, по мнению исследователей, является

достаточно высокая приверженность к лечению. Комплаентность Бивалоса достигала 83% в сравнении с 85% в группе плацебо [14] в 3-х летнем исследовании SOTI и 82% в исследовании TROPOS [15]. Это значительно выше, чем при использовании других лечебных препаратов (25% при гормонозаместительной терапии, ралоксифене, бисфосфонатах — 50-70%).

Конечным результатом отказа от лечения ОП конкретным препаратом является снижение МПКТ и рост риска переломов.

В заключение следует подчеркнуть доказанную эффективность Бивалоса в лечении ОП. Бивалос повышает МПКТ и снижает риск переломов, в первую очередь позвонков и бедренной кости. Экспериментальные и клинические исследования показали, что препарат обладает двойным действием: снижает при ОП резорбцию и повышает образование костной ткани, что обуславливает его преимущество перед другими лекарствами. Препарат показал вполне удовлетворительную переносимость и безопасность. Бивалос — препарат нового поколения для лечения постменопаузального ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reginster J-Y., Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*, 2006, 38 (suppl.1), 4-9.
2. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение Под ред. Л.И.Беневоленской, О.М. Лесняк. М., ГЭОТАР-Медиа, 2005, 175 с.
3. Meunier P.J., Slosman D.O., Delmas P.D. et al. Strontium ranelate: dosedependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis a 2-year randomized placebo controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 87, 2060-2066.
4. Russell R.G.G. Pathogenesis of osteoporosis. *Rheumatology*, 3rd New York. Mosby, 2003, 2075-2147.
5. Cooper C., Westlake S., Harvey N. et al. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos. Int.*, 2006, 17, 337-345.
6. Ralston S.H. Genetic control of susceptibility of osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 2460-2466.
7. Riggs B.L., Parfitt A.M. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J. Bone Miner. Res.*, 2005, 20, 177-184.
8. Brennan T. *Calcif. Int.* 2006, 78 (suppl 1), S129, p 356.
9. Reginster J-Y., Meunier P.L., Roux C. Strontium ranelate: an antiosteoporotic treatment demonstrated vertebral and nonvertebral antifracture efficacy over 5 years in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos. Int.*, 2006, 17 (suppl. 1), S11, OC 31.
10. Sawicki A., Reginster J-Y., Roux C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos. Int.*, 2004, 15, 19-20.
11. Roux C., Reginster J-Y., Fechtenbaum J. et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J. Bone Miner. Res.*, 2006, 21, 536-542.
12. Marquis P., Cialdella P., De La Loge C. Development and validation of specific quality of life module in postmenopausal women with osteoporosis: the QUALIOST. *Qual. Life Res.*, 2001, 10, 555-566.
13. Proteios: summary of product characteristics. European Medicines Agency. Available at: [www.emea.eu.int/human-docs/Humans/EPAR/proteios.htm](http://www.emea.eu.int/human-docs/Humans/EPAR/proteios/proteios.htm). Accessed: 26 January 2006.
14. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 459-468.
15. Reginster J-Y., Seeman E., De Vernejoul M.C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Periphereal Osteoporosis (TROPOS) study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 2816-2822.

Поступила 20.01.07