

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИВАЛОСА (СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА) В СНИЖЕНИИ РИСКА ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

И.А. Скрипникова

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росздрава, Москва

Основной задачей лечения остеопороза (ОП) является предотвращение наиболее частых и тяжелых осложнений - переломов костей. Как правило, решение этой задачи достигается с помощью комплекса лечебно-профилактических мероприятий. Одновременно с использованием антиостеопоротических препаратов, необходимы выполнение рекомендаций по правильному питанию и образу жизни, влияние на факторы риска, способствующие падениям. В конечном итоге результатом лечения является улучшение не только качества костной ткани, но и качества жизни больных.

Среди лекарственных средств, применяемых для лечения ОП, выделяют три группы: препараты, подавляющие костную резорбцию; препараты, стимулирующие образование костной ткани, и препараты многопланового действия. В первую группу входят антирезорбтивные средства, преимущественным механизмом действия которых является подавление патологической костной резорбции и замедление скорости костного обмена. Все антирезорбтивные средства способны стимулировать формирование костной ткани, но в очень незначительной степени, поэтому их воздействие не сопровождается увеличением массы костной ткани. Увеличение минеральной плотности кости (МПК), вызываемое, например, бисфосфонатами, является результатом более полной минерализации оставшейся (но уменьшенной по массе) костной ткани. Антирезорбтивные препараты неспособны существенно влиять на восстановление массы и структуры кости, в связи с чем возникает необходимость назначения анаболических препаратов, особенно в случаях значительных потерь костной массы.

Стронция ранелат (Бивалос) представляет собой пероральный лекарственный препарат, который принадлежит к новому классу антиостеопоротических средств из-за своего уникального механизма действия. Бивалос одновременно подавляет костную резорбцию и стимулирует образование кости, т.е. приводит к так называемому позитивному рас-

согласованию костного ремоделирования - увеличению синтеза при одновременном уменьшении резорбции [1,2]. Результаты многочисленных экспериментов *in vitro*, на моделях животных и доклинических испытаний доказывают двойной механизм действия Бивалоса. Способность стронция ранелата разобщать процессы резорбции и образования кости приводит при его регулярном приеме к повышению массы трабекулярной и кортикальной костной ткани, а также ее объема, что обуславливает улучшение биомеханических свойств кости и увеличение ее прочности [1]. При этом не нарушаются минерализация кости и ее кристаллические характеристики [2].

Фармакокинетика. Стронция ранелат содержит два атома стабильного двухвалентного стронция и органическую основу - ранеловую кислоту, которая повышает биодоступность стронция. При изучении распределения Бивалоса в костной ткани и клиренса препарата было показано, что во вновь образованной костной ткани содержание стронция в 2-4 раза выше, чем в прежней. Эта особенность обусловлена тем, что захват стронция новой костной тканью, помимо абсорбции и обмена на поверхности кристаллов, в значительной степени происходит путем гетероионного замещения в кристаллах ионов кальция на ионы стронция. Захват стронция в старой ткани происходит в основном путем абсорбции и обмена [3]. В экспериментальных исследованиях показано, что стронций входит в состав минерального вещества как трабекулярной, так и компактной кости, причем в трабекулярной кости его находится на 15-25% больше, чем в кортикальной [4]. Эти исследования позволили предположить, что стронция ранелат при длительном приеме предотвращает переломы, связанные с ОП.

Клиническая эффективность. В контролируемых исследованиях было показано, что Бивалос предотвращает потерю кости в раннем постменопаузальном периоде и увеличивает МПК поясничного отдела позвоночника у женщин, имеющих позвоночные переломы в анамнезе [5,6].

Бивалос как препарат для лечения постменопаузального ОП различной степени тяжести изучался в большой клинической программе III фазы, вклю-

чавшей в себя два крупных исследования: SOTI и TROPOS.

В исследовании SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) оценивалось влияние стронция ранелата на риск переломов позвоночника, а в исследовании TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) изучалась его эффективность в отношении периферических (непозвоночных) переломов, включая переломы шейки бедра. Другой основной целью этих исследований была оценка безопасности и переносимости длительного перорального применения препарата в дозе 2 г/сут. В рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых исследованиях в параллельных группах с назначением 2 г/сут стронция ранелата или плацебо принимало участие 75 центров, которые располагались в 11 европейских странах и Австралии. Продолжительность плацебо-контролируемой фазы составляла 5 лет, а основной статистический анализ выполнялся после 3 лет вмешательства.

Дизайн клинической программы исследований III фазы схематически представлен на рис. 1

Исследование SOTI

В исследование было включено 1649 женщин 50 лет и старше с продолжительностью менопаузы более 5 лет, с 1 или более позвоночным переломом в анамнезе, подтвержденным рентгенологически (степень 1 и выше по классификации Genant) [7], и с МПК поясничных позвонков не более 0,840 г/см² (измерение на аппарате Hologic).

Не включались женщины с серьезными заболеваниями или состояниями, которые могут влиять на метаболизм костной ткани (вторичный ОП), а также те, кто принимал препараты для лечения ОП: фториды, бисфосфонаты, эстрогены, кальцитонин или кальцитриол.

207 женщин не были включены в окончательный анализ (9 не принимали препарат, у 198 не были получены рентгенограммы позвоночника после включения). Таким образом, анализировали данные 1442 женщины (87,5%). Анализ проводился исходя из принципа ИТТ (Intention to treat - «По наме-

рению лечить»), т.е. включал всех пациентов, кто принял хотя бы 1 дозу препарата и выполнил минимум 1 рентгенографию позвоночника на исходном этапе и 1 рентгенографию в течение исследования.

Основным критерием эффективности препарата считалось снижение процента больных, у которых развивается 1 или более новых переломов позвонков за 3-х летний период лечения Бивалосом.

Под вторичными критериями эффективности подразумевались:

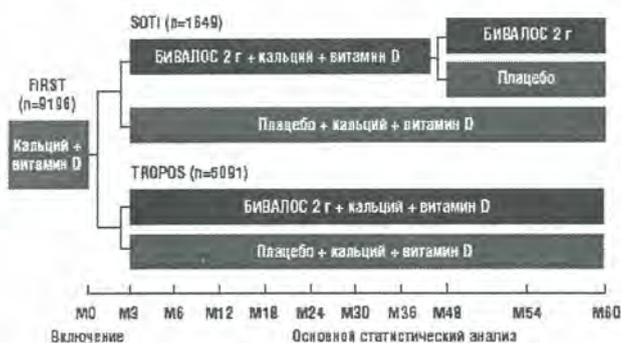
- изменения МПК поясничных позвонков и шейки бедра
- динамика маркеров костного метаболизма (костно-специфическая щелочная фосфатаза в крови и С-телопептид коллагена первого типа в сыворотке крови)
- качество жизни пациентов
- профиль переносимости лечения

Исходные характеристики групп рандомизированных пациентов, принимавших Бивалос или плацебо, значимо не отличались друг от друга (табл. 1).

Таблица 1
ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ, РАНДОМИЗИРОВАННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ SOTI [8]

	Плацебо (n=723)	Бивалос (n=719)
Возраст, годы	69,2±7,3	69,4±7,2
Продолжительность менопаузы, годы	21,6±8,7	22,1±8,8
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2±4,1	26,1±4,1
Курение сигарет, %	11,3	12,4
Непозвоночные переломы в анамнезе, %	32,0	33,7
Среднее число перенесенных переломов позвонков	2,20±2,18	2,16±2,01
МПК поясничных позвонков, средняя, г/см ²	0,720±0,118	0,731±0,12
Т-критерий	-3,6±1,2	-3,5±1,3
МПК шейки бедра, средняя, г/см ²	0,591±0,093	0,591±0,08
Т-критерий	-2,8±0,8	-3,5±1,3
МПК проксимального отдела бедра, средняя, г/см ²	0,6811±0,113	0,685±0,10
Т-критерий	-2,4±1,1	-2,4±1,1
Костно-специфическая ЩФ в сыворотке, нг/мл	12,8±4,9	12,3±4,5
Концевой С-телопептид в сыворотке, (cross-links) пмоль/л	4181±2034	4092±240

Рисунок 1
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ SOTI И TROPOS



Результаты исследования

Позвоночные, непозвоночные переломы и рост

Трехлетний период наблюдения завершили 1260 пациенток: в группе Бивалоса 628 и в группе принимавших плацебо 632 женщины. Уже через 1 год лечения процент больных с 1-м или более новыми переломами позвоночника, выявленными методом полуколичественной морфометрии, снизился в группе принимавших стронция ранелат почти двукратно (на 49%: 6,4% против 12,2%, $p < 0,001$). При этом наблюдалось снижение как частоты всех переломов позвоночника (симптомных и бессимптомных), так и других симптомных переломов: 3,1% в группе активного лечения против 6,4% в группе плацебо, $p < 0,001$.

Результаты 3х-летнего наблюдения (т.е. в соответствии с основным планируемым анализом) свидетельствовали об уменьшении риска новых переломов позвоночника на 41% в группе принимавших Бивалос по сравнению с плацебо - у 139 против 222 женщин (20,9% vs 32,8%, $p < 0,001$)(рис.2).

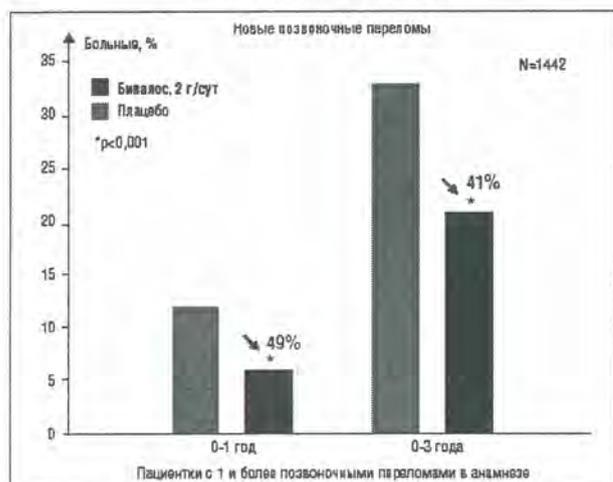
Симптомные переломы диагностированы у 192 женщин: 11,3% в группе ранелата стронция против 17,4% в группе плацебо, таким образом, риск симптомных переломов под влиянием 3-х летней терапии Бивалосом снизился на 38% ($p < 0,001$).

Полученные данные показали, что для предупреждения развития одного нового перелома позвонка требуется лечить стронция ранелатом 9 больных в течение 3-х лет.

При использовании количественного метода оценки переломов были получены данные, аналогичные результатам полуколичественного анализа, а именно: снижение риска на 42% (17,7% против 28,4%, $p < 0,001$). Показатели относительного риска в группе терапии Бивалосом по сравнению с риском в группе плацебо представлены на рис. 3.

Рисунок 2

СНИЖЕНИЕ РИСКА НОВЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ ПРИ ТЕРАПИИ БИВАЛОСОМ (СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТОМ) ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ SOTI



По истечении 3 лет лечения в группе Бивалоса регистрировалось достоверно меньше больных с уменьшением роста на 1 см и более по сравнению с группой плацебо: 30,1% и 37,5% соответственно ($p = 0,003$). Кроме того, уменьшилось число больных, сообщающих о появлении болей в спине: 17,7% в группе Бивалоса против 21,3% в группе сравнения ($p = 0,07$).

В течение исследования переломы непозвоночной локализации были отмечены у 234 пациенток. Из них в группе стронция ранелата 112 случаев и в группе плацебо 122 (относительный риск 0,90).

МПК, маркеры костного метаболизма и динамика уровня стронция в крови

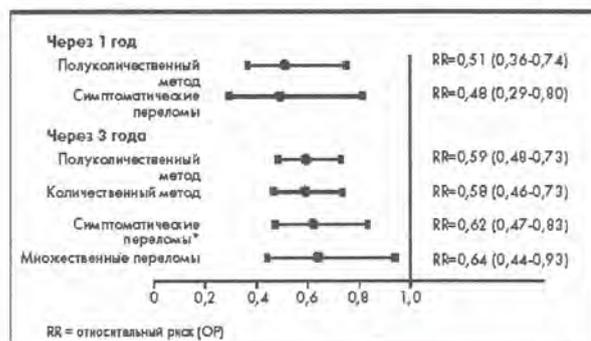
Исходные показатели МПК в группах стронция ранелата и плацебо не различались. В группе Бивалоса МПК постоянно возрастала и через 3 года увеличилась по сравнению с исходной на 12,7% в поясничном отделе позвоночника, на 7,2% в шейке бедра и на 8,6% в проксимальном отделе бедра ($p < 0,001$ для всех трех показателей по сравнению с исходными данными).

Между основной группой и плацебо разница МПК составила 14,4%, 8,3% и 9,8% соответственно для приведенных выше локализаций. Учитывая частичное замещение кальция стронцием, во вновь образующейся кости увеличение абсолютных значений МПК в поясничном отделе позвоночника больных основной группы через 3 года наблюдения составило 6,8% , а в группе плацебо они снизились на 1,3% ($p < 0,001$).

Средние показатели концентрации стронция в группе больных, получавших стронция ранелат, возросли через 3 мес с 0,3 мкмоль/л до 117,9 мкмоль/л и в дальнейшем сохранялись на постоянном уровне. Концентрация костно-специфической щелочной фосфатазы в сыворотке стала выше в группе женщин, принимавших Бивалос, на 8,1% по сравнению с контролем ($p < 0,001$), и это различие сохранялось в течение всего 3-х летнего периода наблюдения. Уровень конечного С-телопептида в сыворотке крови к окончанию 3-го мес лечения в

Рисунок 3

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ И 95%-НЫЙ ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ МИНИМУМ ОДНОГО НОВОГО ПОЗВОНОЧНОГО ПЕРЕЛОМА



группе активного вмешательства был на 12,2% ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), и это различие оставалось статистически значимым на всем протяжении исследования.

Ни в одном из биоптатов компактной кости, которые получили от 20 последовательных больных через 24, 36 и 48 мес после начала исследования, не отмечалось признаков остеомалации или нарушения первичной минерализации. В группе Бивалоса по сравнению с плацебо отсутствовали увеличение толщины остеоида (различие не достоверно, $p = 0,64$), отсроченная минерализация ($p = 0,76$) или замедление скорости минерализации ($p = 0,93$).

Переносимость терапии

Общая частота развития побочных явлений, частота серьезных побочных явлений и частота прекращения терапии вследствие побочных явлений в двух группах не различались. Наиболее частым побочным явлением со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) была диарея: 6,1% в группе Бивалоса и 3,6% в группе плацебо ($p = 0,02$). Однако после первых 3х мес лечения это побочное явление проходило.

В группе стронция ранелата наблюдалась несколько меньшая частота симптомов гастрита по сравнению с плацебо: 3,6% и 5,5% соответственно ($p = 0,07$). На 3 мес исследования в группе ранелата стронция наблюдалось снижение концентрации кальция в крови, а концентрация фосфора была выше, чем в группе сравнения, но впоследствии отмечалась стабилизация этих показателей. Какого-либо возрастания частоты мышечных симптомов в группе Бивалоса не было, но при этом у 3,4% пациентов выявлялось повышение уровня мышечной креатинфосфокиназы (КФК). В группе плацебо аналогичные изменения фиксировались у 1,8% женщин. Как правило, повышение уровня КФК было преходящим, и более чем в 88% случаев показатель возвращался к норме при продолжении назначенной терапии.

Таким образом, в исследовании SOTI было убедительно доказано, что в группе женщин с постменопаузальным ОП ежедневный прием 2г Бивалоса приводил к снижению риска новых переломов позвонков на 49% в течение первого года лечения и на 41% по истечении 3-х лет терапии. Кроме того, стронция ранелат статистически достоверно повышал МПК позвоночника на 12,7% и шейки бедра на 7,2% и приводил к позитивному изменению костного обмена, увеличению костной массы и подавлению костной резорбции. Результаты исследования SOTI показали также хорошую переносимость и безопасность Бивалоса.

Исследование TROPOS

Как говорилось выше, в исследовании TROPOS изучалось влияние Бивалоса на развитие периферических переломов. В исследование включались женщины в возрасте 74 лет и старше или от 70 до 74 лет, имевшие дополнительные факторы риска: перелом при минимальной травме в анамнезе, пребывание в доме престарелых, частые падения или характерные для ОП переломы у матери, а также при МПК бедренной кости $0,600 \text{ г/см}^2$ (измерение на аппарате Hologic). Критерии исключения были сходны с использованными в исследовании SOTI.

Всего было рандомизировано 5091 женщина, из них 159 не были затем включены в анализ (62 не принимали препарат, у 97 не были получены рентгенограммы после включения). Таким образом, анализировали данные 4932 пациенток (87,5%). Анализ также проводился исходя из принципа ИТТ (Intention to treat - «По намерению лечить»). Нужно отметить, что 1977 женщин (39%) в возрасте старше 74 лет имели при денситометрии Т-критерий -3 SD или более.

Исходные характеристики групп пациенток, принимавших Бивалос или плацебо, статистически значимо друг от друга не отличались (табл. 2).

Таблица 2

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ПОДГРУППЫ ПАЦИЕНТОК С ВЫСОКИМ РИСКОМ В ИССЛЕДОВАНИИ TROPOS [9]

	Основная популяция (ИТТ)		Подгруппа высокого риска	
	Бивалос (n=2479)	Плацебо (n=2453)	Бивалос (n=982)	Плацебо (n=995)
Возраст, годы	76,7±5,0	76,8±5,0	79,7±4,6	79,5±4,4
Продолжительность менопаузы, годы	28,4±7,3	28,5±7,5	31,4±7,0	31,6±7,0
Любые (позвоночные и непозвоночные) переломы в анамнезе, %	55,4	54,2	58,8	57,4
МПК Т-критерий: Шейка бедра	-3,13±0,59	-3,13±0,60	-3,55±0,48	-3,55±0,48
Проксимальный отдел бедра	-2,70±0,94	-2,70±0,96	-3,24±0,85	-3,28±0,86
Поясничные позвонки	-2,83±1,63	-2,84±1,62	-3,16±1,60	-3,24±1,53

Результаты исследования

3х-летний период наблюдения завершили 3320 женщин: в группе Бивалоса 1687 и в группе плацебо 1633. Основным критерием эффективности препарата было уменьшение относительного риска периферических переломов на протяжении лечения.

Вторичные критерии эффективности были практически одинаковы с учитывавшимися в исследовании SOTI, но относились к периферическим переломам.

Непозвоночные переломы

В группе стронция ранелата было выявлено 16% снижение риска возникновения любого непозвоночного перелома ($p=0,04$), при этом риск основных непозвоночных переломов в этой группе оказался на 19% ниже по сравнению с группой плацебо ($p=0,031$) (рис. 4).

В подгруппе высокого риска (женщины старше 74 лет с низкой МПК шейки бедра) лечение Бивалосом приводило к достоверному снижению риска перелома шейки бедра на 36% [относительный риск (ОР) 0,64, $p=0,046$] (рис. 5).

Переломы позвоночника

В исследовании было продемонстрировано снижение переломов позвонков на 39% в группе Бивалоса по сравнению с контролем (ОР =0,61, $p<0,001$) при анализе 3-х летнего периода наблюдения и 45% снижение риска (ОР=0,55, $p<0,001$) при анализе результатов первого года исследования. Риск развития первого перелома позвоночника снижался на 45% (ОР=0,55, $p<0,001$). Частота переломов в группе стронция ранелата по результатам 3х-летнего наблюдения составила 7,7%, тогда как в группе плацебо она была в 2 раза выше - 14,0%. В подгруппе пациентов, имевших хотя бы один предшествующий перелом, риск возникновения нового перелома снизился под влиянием терапии Бивалосом на 32% (ОР=0,68, $p<0,001$).

Рисунок 4

ПРОЦЕНТ БОЛЬНЫХ С НЕПОЗВОНОЧНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ, ПРОИЗОШЕДШИМИ ЗА ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ



Кумулятивные частоты	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Через 36 месяцев
Бивалос	3,8%	7,3%	11,2%
Плацебо	4,3%	8,4%	12,9%

Общее число пациенток, у которых зарегистрирован 1 и более непозвоночный перелом на протяжении всего исследования: Бивалос - 233; плацебо - 276

Минеральная плотность кости

Минеральная плотность шейки бедра и проксимального отдела бедра значительно возрастала, начиная с 6 мес лечения в группе Бивалоса на 5,7% и 7,1% соответственно ($p<0,001$ для обеих локализаций по сравнению с исходным уровнем). Через 3 года наблюдения разница между группой стронция ранелата и плацебо составила 8,2% для МПК шейки бедра и 9,8% для проксимального отдела бедра ($p<0,001$).

Побочные явления

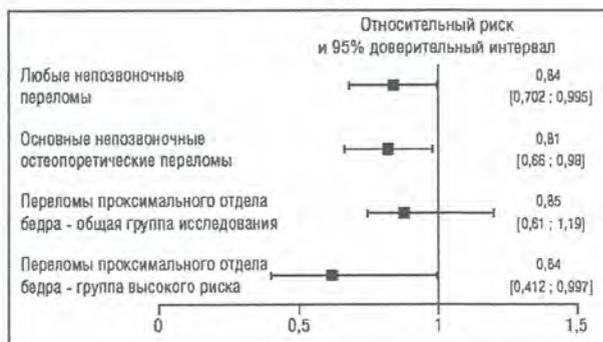
Лечение Бивалосом хорошо переносилось пациентами. По частоте возникновения побочных эффектов не отмечено достоверной разницы между группой плацебо и группой стронция ранелата - 24,7% и 24,4%, соответственно. Наиболее частыми побочными явлениями в основной группе были тошнота (7,2% vs 4,4%), диарея (6,7% vs 5,0%), головная боль (3,4% vs 2,4%) и дерматит (5,5% vs 4,1%). Однако эти видимые различия наблюдались только в течение первых 3-х мес исследования, позже разница между группами в отношении тошноты и диареи не выявлялась. Частота развития симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ в двух группах была сопоставима. В группе стронция ранелата отмечалось снижение уровня сывороточного кальция и повышение содержания фосфора. Уровень паратиреоидного гормона клинически незначимо снижался в обеих группах.

В исследовании TROPOS показано, что 3-х летний прием Бивалоса снижал риск всех периферических переломов, включая переломы основных локализаций - бедра, таза, крестца, ключицы или лучевой кости.

Особого внимания заслуживает тот факт, что анализ подгруппы пациенток, имеющих высокий риск перелома бедра (возраст 74 года или более и с МПК шейки бедра - 3 SD и более), выявил 36% снижение риска наиболее значимых с клинической и социальной точки зрения переломов.

Рисунок 5

НОВЫЕ НЕПОЗВОНОЧНЫЕ ПЕРЕЛОМЫ В ОБЩЕЙ ГРУППЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРЕЛОМЫ БЕДРА В ПОДГРУППЕ ВЫСОКОГО РИСКА ПОСЛЕ 3-Х ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ (ОР И 95% ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ)



Результаты исследования TROPOS в отношении снижения риска переломов позвонков полностью согласуются с результатами, полученными в исследовании SOTI.

В исследованиях SOTI и TROPOS продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность ежедневного приема Бивалоса женщинами в постменопаузальном периоде в течение 3-х лет.

Таким образом, результаты III фазы клиничес-

ких испытаний стронция ранелата продемонстрировали его способность значительно снижать риск позвоночных и непозвоночных переломов, включая переломы шейки бедра, при хорошей переносимости длительного лечения. Это позволяет считать Бивалос новым препаратом для лечения постменопаузального ОП, претендующим на место в первой линии терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reginster J., Deroisy R., Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today*, 2003, 39(2), 89-101
2. Marie H., Armann P., Boiving G., Rey C. Mechanism of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcified Tissue Int.*, 2001, 69, 121-129.
3. Boivin G., Deloffre P., Perrat B. et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, 1302-1311.
4. Kaufman J., Goemaere S. Ранелат стронция (Бивалос): Эффективность в профилактике переломов, обусловленная инновационным механизмом действия. *Медикография*, 2004, 26, 18-24.
5. Reginster J., Deroisy R., Dougados M. et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: The randomized, two-year, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled trial. *Osteopor. Int.*, 2002, 13, 925-931.
6. Meunier P, Slosman D., Delmas P. et al. Strontium ranelate: Dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: A 2-year randomized placebo controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 2060-2066.
7. Genant H., Wu C./Kuijck C., Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J. Bone Miner. Res.*, 1993, 8, 137-1148.
8. Meunier P., 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. Medicine*, 2004, 350, 459-468.
9. Reginster J., Seeman E., De Vernejoul M. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 2816-2822.

Поступила 10.09.05