

wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2003;48:3061—7.

19. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(3):289—97.

20. Peterson M.J., Symmons D.P., McCarrey D.W. et al. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — EULAR TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):310.

21. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173—7.

22. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 647—60.

23. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 1232 с.

24. Hurliman D., Forster A., Noll G. et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184—7.

25. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor- α antibody. *Arthritis Rheum* 2004;51:447—50.

26. Irace C., Mancuso G., Fiaschi E. et al. Effect of anti TNF α therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2004;177:113—8.

27. Vis M., Nurmohamed M.T., Wolbink G. et al. Short-term effects on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:252—5.

28. Popa C., Radstake T., Netea M.G. et al. Influence of anti-tumor necrosis factor- α

therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303—5.

29. Popa C., Radstake T., Netea M.G. et al. Long-term anti TNF α therapy effect on lipoprotein concentrations in patients with active rheumatoid arthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 2006;54:9.

30. Spanakis E., Sidiropoulos P., Papadakis J. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with Infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:12.

31. Kiortsis D.N., Mavridis A.K. Effects of infliximab lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheum Dis* 2006;33:4921—3.

32. Cauza E., Cauza K., Hanusch-Ensener U. et al. Intravenous anti TNF- α antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:1004—7.

33. Dominguez H., Storaard H., Rask-Madsen C. et al. Metabolic and vascular effects of tumor- α blockades with atarcept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res* 2005;42:517—25.

34. Kiortsis D.N., Mavridis A.K. Effects of infliximab on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765—6.

35. Gonzales-Gay M.A., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C. et al. Anti-tumor factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:83—6.

36. Gonzalez-Juanatey C., Liorca J., Garcia-Porrua C. et al. Effect of anti-tumor necrosis factor- α therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:150—3.

37. Del Porto F., Lagana B., Lai S. et al. Response to anti-tumor necrosis factor α

blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1111—5.

38. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R30.

39. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905—12.

40. Jacobsson L.T., Askling J., Rantapaa-Dahlqvist S. Anti-TNF therapy and risk of death up to 8 years after treatment start. Results from the Swedish biologics register (ARTIS). *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):183.

41. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213—8.

42. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3790—8.

43. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133—40.

44. Kwon H.J., Cote T.R., Cuffe M.S. et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807—11.

Поступила 18.05.09

Н.В. Торопцова, Т.А. Короткова
НИИР РАМН, Москва

СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова
Contact: Natalya Vladimirovna Toroptsova epid@irramn.ru

Большой интерес к остеопорозу (ОП) в настоящее время вызван прежде всего высокой распространенностью среди населения как самого заболевания, так и его последствий — переломов. Центральным звеном патогенеза ОП является нарушение баланса костного ремоделирования, при котором костеобразование не в состоянии компенсировать костную резорбцию, что ведет к потере костной ткани, нарушению микроархитектоники и, как следствие,

к снижению прочности кости. При этом в процесс вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная кость. Поскольку заболевание имеет хроническое течение, то продолжающееся нарастание скорости костного обмена приводит к образованию глубоких полостей резорбции, трабекулярные пластины приобретают перфорированную структуру, нарушается связь между ними. Как следствие пластинчатая структура кости заменяется на цилиндрическую.

Аналогично и в кортикальной кости интенсивное ремоделирование на эндохортикальных поверхностях приводит к истончению части кортикального слоя. При ОП, независимо от типа костной ткани, могут происходить любые виды переломов, включая и микроархитектурные. Большинство представленных в настоящее время фармакологических препаратов для лечения ОП направлены на модификацию микроархитектоники кости путем влияния на один из компонентов костного ремоделирования.

Общеизвестно, что целью любого лечения ОП является снижение повышенного риска переломов. Антирезорбтивные и анаболические препараты снижают риск переломов за счет диаметрально противоположных эффектов: значительного подавления функции остеокластов или стимулирования активности остеобластов, что в конечном результате оптимизирует единицы костного ремоделирования [1]. Возникает вопрос, а нельзя ли достичь такой же эффективности по профилактике переломов более физиологичным для костной ткани способом? Стронция ранелат (Бивалос) — препарат для лечения ОП — позволяет дать ответ на этот вопрос. Стронция ранелат состоит из органической части (ранеловая кислота) и двух атомов стабильного (нерадиоактивного) стронция. Несмотря на то что молекулярный механизм действия препарата полностью не изучен, в доклинических исследованиях было показано, что он обладает двойным механизмом действия: стимулирует формирование костной ткани и снижает резорбцию кости, тем самым сдвигая баланс перестройки костной ткани в сторону преобладания процессов формирования новой кости.

Эффективность применения стронция ранелата показана в клинических исследованиях по применению его у женщин с постменопаузальным ОП. Так, 5-летние результаты III фазы исследования TROPOS, проводившегося в 75 центрах Европы и Австралии и включавшего 5091 женщину европеоидной расы с постменопаузальным ОП (средний возраст $76,7 \pm 5,0$ года), рандомизированных в группы лечения стронция ранелатом в дозе 2 г/сут или плацебо, продемонстрировали долгосрочную эффективность его по предотвращению как переломов позвонков, так и переломов других локализаций со снижением частоты переломов на 24% (ОШ 0,76; 95% ДИ [0,65; 0,87], $p < 0,001$) и 15% (ОШ 0,85; 95% ДИ [0,77; 0,99], $p = 0,03$) соответственно. Кроме того, у женщин с высоким риском переломов (в возрасте 74 года и старше и с минеральной плотностью костной ткани — МПКТ — в поясничных позвонках и шейке бедра по Т-критерию $\leq -2,4$ SD) прием стронция ранелата вызвал снижение риска переломов бедра на 43% (ОШ 0,57; 95% ДИ [0,33; 0,97], $p = 0,036$). Полученные за 5-летний период данные свидетельствуют о том, что стронция ранелат обладает стойкой эффективностью по профилактике переломов не только позвонков, но и бедренной и других костей, что само по себе уникально для лечения ОП [2]. Анализ эффективности стронция ранелата в зависимости от факторов риска ОП и переломов показал, что наличие предшествующих переломов, наследственной предрасположенности к ОП, значения индекса массы тела, показателей МПКТ на момент включения в исследование, а также курение не влияли на результаты лечения данным препаратом. Терапия стронция ранелатом в течение 5 лет привела к достоверному повышению МПКТ во всех областях измерения по сравнению с плацебо: на 20,2% в позвоночнике, на 11,3% — в шейке бедра и на 14,1% — в бедре в целом ($p < 0,001$); в среднем прирост МПКТ был стабилен на про-

тяжении всех лет исследования и составил 4% в год в позвоночнике, 2% — в шейке бедра и в бедре в целом [2].

В другом рандомизированном клиническом исследовании (SOTI) был проведен анализ эффективности применения стронция ранелата в отношении снижения риска переломов в группе более молодых постменопаузальных женщин (50–65 лет) с ОП и наличием перелома позвонка. За 4 года наблюдения в данной группе женщин снизился риск переломов позвонков на 35% (ОШ 0,65; 95% [0,42; 0,99], $p < 0,05$). Выявлено увеличение МПКТ по сравнению с начальными показателями и относительно плацебо на 15,8 и 18,2% соответственно в поясничном отделе позвоночника и на 7,1 и 9,9% соответственно в шейке бедра. Эти данные продемонстрировали эффективность стронция ранелата в отношении переломов позвонков независимо от возраста пациента [3].

Большинство препаратов для лечения ОП тестировались в клинических исследованиях по их эффективности в течение 3–5 лет, в то время как оптимальный период терапии может быть значительно дольше. В настоящее время имеются данные по длительному использованию при ОП таких препаратов, как алендронат (10 лет), ризедронат (7 лет) и ралоксифен (8 лет), однако последние два препарата не применяются на сегодняшний день в России. Поэтому представленные новые данные по итогам 8-летнего применения стронция ранелата являются актуальными в свете подтверждения эффективности и безопасности многолетнего применения этого препарата. Так, частота новых переломов позвонков и периферических костей с 6-го по 8-й год лечения составила 13,7 и 12% соответственно и достоверно не отличалась от таковой в первые 3 года приема стронция ранелата (11,5 и 9,6% соответственно). В течение этого же периода продолжалось увеличение минеральной плотности кости как в позвоночнике (+4,5%), так и в шейке бедра (+2,3%) и бедре в целом (+0,96%), хотя этот прирост был более чем в 2 раза меньше, чем в первые 3 года лечения [4].

Следует помнить, что у препарата есть особенности, связанные с необходимостью переоценки истинного прироста МПКТ. При измерении МПКТ методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) атомы стронция ($Z=38$) поглощают рентгеновские лучи более сильно, чем атомы кальция ($Z=20$). Когда стандартная программа DXA рассчитывает МПКТ, возникает ошибка за счет содержания стронция в костях. По результатам ряда экспериментов был сделан вывод, что один поправочный коэффициент (1% молярной фракции стронция) приводит к 10% увеличению МПКТ, что может быть использовано для всех денситометрических аппаратов. На основании экспериментальных исследований на приматах была выведена формула:

Конечная МПКТ = Измеренная МПКТ поясничных позвонков / $1 + 0,061 \times \text{BSC}$ подвздошной кости %, где BSC — содержание стронция в подвздошной кости, измеренное при костной биопсии и выраженное в молярных процентах содержания стронция [5, 6].

Однако в реальной клинической практике не всегда представляется возможным подсчитать истинный прирост МПКТ на фоне лечения данным препаратом, в то же время пересчет возможен только для МПКТ позвоночника. Поэтому была предпринята попытка выявить связь между динамикой МПКТ в проксимальном отделе бедра и переломами при длительном лечении стронция ранелатом. Анализ, проведенный O. Bruyere и соавт. [7], показал, что имеется тесная связь между повышением МПКТ в прокси-

мальном отделе бедра и снижением риска позвоночных переломов на фоне терапии Бивалосом. Так, например, каждое повышение МПКТ в шейке бедра и в бедре в целом на 1% снижает риск развития перелома позвонка на 3 и 2% соответственно, а клинического перелома — на 5 и 4% соответственно через 3 года лечения данным препаратом. Аналогичный показатель в продленной фазе 8-летнего лечения составил 5% снижения риска нового перелома позвонка на каждый 1% прироста МПКТ в бедре в целом [4].

Интересные данные представлены S. Ortolani и M. Diaz-Curiel [8], которые проанализировали изменения в МПКТ через 1 год после прекращения лечения стронция ранелатом в III фазе исследования SOTI. Общая продолжительность данного исследования составила 5 лет. В течение последнего года наблюдения были проведены плановые изменения лечения — пациенты случайно включались в одну из двух групп: половина пациентов, получавших препарат ($n=284$, МПКТ позвоночника по Т-критерию $-2,16 \pm 1,73$ SD), стали получать плацебо, в то время как другая половина ($n=288$, МПКТ позвоночника по Т-критерию $-2,29 \pm 1,64$ SD) продолжили прием исследуемого препарата. Все пациенты группы плацебо ($n=577$, Т-критерий $-3,68 \pm 1,33$ SD) начали принимать стронция ранелат. Первичной точкой оценки эффективности являлось изменение МПКТ поясничного отдела позвоночника, оцененное через 3, 6 и 12 мес после прекращения лечения. Результаты анализа показали, что после прекращения лечения препаратом МПКТ позвоночника на 5-м году наблюдения снизилась на 3,43%, однако она оставалась выше исходных значений ($+12,83\%$). У этих пациенток снизилась также МПКТ шейки бедра ($-2,39\%$), но и этот показатель через 5 лет наблюдения оставался выше исходного уровня ($+4,84\%$). Не было получено различий между группой пациенток, оставшихся на терапии Бивалосом, и группой переведенных на плацебо по частоте переломов позвонков (6,9 и 8,9% соответственно, $p=0,463$). Эти результаты свидетельствуют о том, что после прекращения приема стронция ранелата имеется эффект «последствия».

Одно из доказательств разнонаправленного действия стронция ранелата на костное ремоделирование у пациенток с постменопаузальным ОП основано на анализе изменений биохимических маркеров костеобразования и резорбции [9]. Так, в исследованиях SOTI и TROPOS произошло достоверное повышение уровней костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (P1PC) — маркеров костеобразования — и снижение концентрации С-терминального телопептида коллагена I типа (СТХ) — маркера костеразрушения у пациенток, получавших стронция ранелат, по сравнению с этими показателями в группе плацебо, а также с исходными значениями, что фиксировалось в течение всего периода наблюдения. Таким образом, изменения биохимических маркеров костного ремоделирования, выявленные в двух независимых клинических исследованиях, могут служить подтверждением двойного механизма действия Бивалоса.

Влияние стронция ранелата на прочность костной ткани впервые было изучено на животных. Так, у крыс он значительно улучшал микроархитектонику трабекулярного и коркового слоя: приводил к увеличению объема костей, количества и толщины трабекул, снижению разобщения трабекул и повышению толщины кортикального слоя, результатом чего явилось повышение прочности кости.

Работа, результаты которой представили S. Choudhary и соавт. [10], была посвящена дальнейшему изучению анаболического эффекта Бивалоса на остеобласты, обусловленного его влиянием на продукцию простагландинов и факторов роста. Оценивалось стимулирующее действие стронция ранелата на остеобластическую дифференциацию и минерализацию в культурах стромальных клеток костного мозга мышей с блокадой циклооксигеназы-2 и в контроле. Стромальные клетки костного мозга мышей с блокадой циклооксигеназы-2 характеризовались значительно сниженной выработкой простагландинов (ПГ) по сравнению со стромальными клетками костного мозга мышей контрольной группы. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определялись экспрессия мРНК щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцина (ОК), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста. Минерализация оценивалась по задержке ализарина красного. Через 14 и 21 день культивирования стронция ранелат достоверно и дозозависимо повышал экспрессию мРНК ЩФ и ОК в культурах костномозговых клеток интактных мышей, повышал остеобластическую минерализацию, а на 7-й день наблюдалось дозозависимое увеличение выработки ПГЕ₂. В культуре стромальных клеток костного мозга мышей с блокадой циклооксигеназы-2 уровни мРНК ЩФ и ОК были снижены на 50% ($p<0,05$) и 60% ($p<0,01$) соответственно по сравнению со стромальными клетками костного мозга обычных мышей. Повышения экспрессии мРНК ЩФ и ОК при экспозиции со стронция ранелатом не наблюдалось. В культурах клеток мышей с блокадой циклооксигеназы-2 минерализация была ниже по сравнению с контрольной группой. Таким образом, Бивалос увеличивал остеобластическую дифференциацию и минерализацию в стромальных клетках костного мозга мышей, и этот процесс зависел от циклооксигеназы-2. Кроме того, он увеличивал выработку ПГЕ₂, экспрессию мРНК, ИФР-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста, что может напрямую стимулировать дифференциацию остеобластов.

Дополнительные доказательства двойного механизма действия Бивалоса получены в исследовании остеобластов человека *in vitro* [11]. Было изучено влияние стронция ранелата на не прямые маркеры формирования костной ткани, на способность остеобластов регулировать остеокластогенез (уровни мРНК остеопротегерина и мРНК RANKL, уровень белка) и влиять на продолжительность жизни остеобластов. Через 24 ч повышалась активность экспрессии мРНК остеопротегерина. В этих же условиях низкие дозы стронция ранелата снижали экспрессию мРНК RANKL. Через 48 ч исследуемый препарат дозозависимо увеличивал пролиферацию культивированных остеобластов человека, а через 72 ч удваивалась активность щелочной фосфатазы. Кроме того, Бивалос дозозависимо повышал выживаемость остеобластов человека в условиях окислительного процесса и снижал апоптоз клеток. Представленные данные аргументированно показали, что стронция ранелат в концентрациях, близких к тем, которые имеют пациенты, принимающие терапевтическую дозу препарата 2 г в день, повышал репликацию остеобластов человека, их дифференциацию и способность противостоять стрессу, параллельно стимулируя остеобласты человека к экспрессии большого количества остеопротегерина и меньше RANKL, тем самым снижая их способность стимулировать остеокластогенез. В целом эти результаты под-

тверждают разнонаправленное влияние стронция ранелата на формирование и резорбцию кости у человека.

В исследовании E. Bonnelye и соавт. [12] двойной механизм действия стронция ранелата на кость протестирован *in vitro* на мышинных остеобластах и остеокластах, полученных из костей черепа и селезенки животных. Ученые показали, что лечение стронция ранелатом влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток мышей, стимулируя формирование остеобластов. На 22-й день лечения экспрессия маркеров остеобластов, таких как ЩФ, ОК и костный сиалопротеин, нарастала. С другой стороны, число зрелых остеокластов после лечения значительно снизилось. Согласно с предыдущими исследованиями, показавшими снижение костной резорбции (по данным динамики уровней маркеров костеразрушения) у женщин в постменопаузе на фоне терапии стронция ранелатом, авторы установили, что он уменьшает дифференцировку остеокластов (активность тартратрезистентной кислой фосфатазы и число многоядерных остеокластов). Терапия этим препаратом ассоциировалась также с разрушением активной содержащей зоны остеокластов. Таким образом, данное исследование, выполненное *in vitro*, показало, что препарат стимулирует костеобразование, оказывая положительное влияние на дифференциацию остеобластов и их функцию, и снижает дифференциацию остеокластов путем разрушения белковой структуры актина остова клетки.

Для подтверждения эффективности и безопасности длительного применения стронция ранелата необходимо проведение качественного и количественного анализа костной структуры, оценки первичной минерализации кости (т. е. скорости минерализации новообразованной кости), что возможно сделать с использованием двойной тетрациклиновой метки при гистоморфометрии биоптата кости. Так, гистоморфометрический анализ кости интактных мышей, которым длительно вводился стронция ранелат в высоких дозах, показал безопасность этого препарата [13], что в дальнейшем было подтверждено и отчетами по биопсии костной ткани во время II фазы исследования применения стронция ранелата у женщин в течение 2 лет [6]. Эти данные были дополнены результатами по исследованию микроархитектоники кости с применением микрокомпьютерной томографии, дающей трехмерное (3D) изображение, выполненной на биопсийном материале от женщин, получавших лечение в течение 3 лет. Преимущества этого метода заключаются в получении информации о плотности соединения и связи трабекул в костной структуре с вычислением костных структурных индексов. Только с помощью трехмерного изображения можно напрямую отдифференцировать «здоровую» пластинчатую структуру от «остеопорозной» цилиндрической структуры. M.E. Arlot и соавт. [14] представили результаты анализа как 2D костной гистоморфометрии, выполненной на биопсийных образцах женщин в постменопаузе, получавших лечение препаратом стронция ранелатом в терапевтических дозах на протяжении 2-, 3- и 5-летнего периодов, так и данные 3D-микроархитектоники, полученные с помощью микрокомпьютерной томографии. Биопсийный материал был получен от пациентов, включенных в три рандомизированных параллельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования стронция ранелата для лечения женщин в постменопаузе с ОП — STRATOS [6], SOTI [15] и TROPIS [16]. Биопсия подвздошной кости с применением двойной тетрациклиновой метки проводилась в этих исследованиях на визитах до начала терапии и через 1, 2, 3, 4 и 5 лет лечения стронция ра-

нелатом по 2 г/сут или плацебо. Измерялись толщина кортикального и эндокортикального слоев, толщина и количество трабекул, расстояние между ними, объем кости. Минерализация кости оценивалась при измерении скорости минерализации кости (MAR, $\mu\text{m}/\text{d}$) в светящихся и неокрашенных участках. Толщина остеоида (O.Th, μm) измерялась в золотисто-окрашенных участках. Соотношение поверхности остеоида к поверхности кости (OS/BS, %) определялось в модифицированных золотисто-окрашенных и неокрашенных участках, в то время как степень минерализации костной поверхности (MS/BS, %) оценивалась в неокрашенных участках. Это позволило рассчитать данные скорости костеобразования и времени задержки минерализации.

Гистоморфометрический параметр MAR, связанный с O.Th, отражал активность каждого остеобласта в кости, а увеличение остеобластических поверхностей давало косвенное представление о количестве остеобластов. Эти показатели были значительно повышены в кости, содержащей стронция ранелат, отражая стимуляцию процесса костеобразования. В исследовании не выявлено гистоморфометрических характеристик подавления резорбции кости. Данный факт может объясняться ремоделированием костной ткани, когда повышение костеобразования автоматически следует за ускоренной резорбцией кости. Этот эффект наблюдался и у анаболического препарата терипаратида на 6-м и 18-м месяцах лечения женщин с постменопаузальным ОП.

Отсутствие у стронция ранелата значительного влияния на параметры резорбции можно было бы сравнить с исследованиями антирезорбтивных препаратов. Гистоморфометрический анализ биопсий костей женщин с ОП, получавших лечение бисфосфонатами алендронатом, ризедронатом или ибандронатом, а также селективным модулятором эстрогеновых рецепторов ралоксифеном, между 2-м и 3-м годами лечения не показал изменений в параметрах костной резорбции. По-видимому, это связано с уменьшением скорости образования эрозий, а также неточностью гистоморфометрических параметров резорбции или дизайном исследования.

В ходе проведенного гистоморфометрического анализа было показано, что лечение стронция ранелатом приводит к образованию нормальной пластинчатой кости на фоне терапии без ограничения участка вновь образованной кости, без дефектов минерализации или других побочных эффектов. Не было выявлено признаков остеомалиции, в частности, не выявлено увеличения толщины остеоида или задержки первичной минерализации.

Гистоморфометрический анализ на 6-м и 12-м месяцах лечения продемонстрировал эффективность стронция ранелата в ранней стимуляции остеобластов. Микрокомпьютерная томография (3D-анализ) дала дополнительную информацию о различиях в микроархитектонике трабекулярной и кортикальной кости у пациентов, получавших лечение исследуемым препаратом или плацебо.

Данные M.E. Arlot и соавт. [14] полностью подтверждают механизм действия стронция ранелата, включая диссоциацию между костеобразованием и резорбцией костной ткани. Установлено, что стронция ранелат значимо улучшает микроархитектонику кости: увеличивает число трабекул (+14%, $p=0,05$) и толщину кортикального слоя (+18%, $p=0,008$), снижая структурный индекс модели (-22%, $p=0,01$), и уменьшает расстояние между трабекулами (-16%, $p=0,04$) без нарастания порозности кортикального слоя. Изменения в микроархитектонике, полученные при 3D-анализе трабекулярной и кортикальной кости, способствуют улуч-

шению ее биомеханических свойств и объясняют снижение частоты переломов на фоне лечения стронция ранелатом.

Уникальные данные по распределению поглощенного стронция представили G. Voivin и соавт. [17], проведя рентгеновский микроанализ биоптатов костей женщин с постменопаузальным ОП, которые в течение 3 лет получали Бивалос. При глобальной картографии показано, что стронций обнаруживался в 25–50% общего объема костной ткани, до 57% объема трабекул и до 46% объема кортикального слоя. Это хорошо согласуется с ранее представленными данными о локальном распределении стронция. Стронций определялся только во вновь сформированной костной ткани, образовавшейся после введения меченого тетрациклина. Таким образом, картография стронция в костной ткани через 36 мес применения данного препарата продемонстрировала наличие стронция только в тех тканях, которые сформировались вновь за время лечения. В рамках исследований SOTI и TROPOS проводилось измерение содержания стронция в образцах костной ткани методом индуктивной плазменной атомной эмиссионной спектрометрии. Содержание стронция в костной ткани, выраженное как соотношение $\text{Sr}/(\text{Sr}+\text{Ca})$ (ммоль/ммоль%), определено в 88 биоптатах костей у лиц, получавших стронция ранелат. Результаты исследования свидетельствовали о постоянном повышении содержания стронция в костной ткани в течение 36 мес лечения: 0,43% через 12 мес, 1,06% через 24 мес и 1,67% через 36 мес. Через 3 года содержание стронция в костной ткани достигло плато: 1,43% через 48 мес и 1,85% через 60 мес. Таким образом, стронций прогрессивно накапливался в костной ткани с достижением плато к концу 3-го года лечения и стабильным содержанием до конца 5-го года лечения.

В ходе проведенных рандомизированных клинических исследований контролировались уровни кальция, фосфора и кальций-регулирующих гормонов на фоне лечения стронция ранелатом. Исследуемые показатели изменялись в пределах нормальных значений и не влияли на

степень минерализации кости. Однако эти результаты свидетельствуют о необходимости приема солей кальция и витамина D при лечении Бивалосом. Ни в одном из исследований не выявлено динамики содержания кальцитонина, $25(\text{OH})\text{D}_3$ или $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крови.

Наконец, нельзя не отметить положительное влияние стронция ранелата на качество жизни женщин с ОП позвоночника, принимавших участие в исследовании SOTI. Анализ опросника SF-36 и специфического модуля QUALIOST, оценивающих качество жизни, связанное со здоровьем, показал, что через 3 года лечения показатель QUALIOST в группе исследуемого препарата ($n=618$) был достоверно ниже, чем в группе плацебо ($n=622$). Это свидетельствовало об улучшении качества жизни на фоне лечения по сравнению с его ухудшением в группе плацебо ($p=0,016$ для общего показателя; $p=0,019$ для психологического показателя и $p=0,032$ для показателя физического состояния). При анализе параметров QUALIOST, связанных с болью в спине, выявлено, что в группе принимавших стронция ранелат доля пациенток без боли в спине была на 30% больше по сравнению с группой плацебо ($p=0,005$). Таким образом, приведенные данные демонстрируют положительное влияние препарата на качество жизни пациенток в постменопаузе с ОП позвоночника [18].

В заключение следует отметить достаточно хорошую переносимость стронция ранелата в течение длительного периода приема. Так, наиболее частыми нежелательными явлениями в продленной фазе исследования были диарея (2,7%), тошнота (0,9%), головная боль (0,7%), нарушение ориентации (1,2%), потеря памяти (3,4%) и сознания (0,1%), дерматит (0,2%), венозные тромбозы (1,0% в год), что не превышало их количество в первые 3 года терапии [4].

В настоящее время стронция ранелат является перспективным препаратом для лечения постменопаузального ОП. Длительность терапии может составлять до 5–8 лет, а назначать его необходимо в сочетании с кальцием и витамином D.

ЛИТЕРАТУРА

- Hamdy N.A.T. Strontium ranelate: the logical answer for a living tissue. *Osteoporos Int* 2007;18(1):177–8.
- Reginster J.-Y., Felsenberg D., Boonen S. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheum* 2008;58(6):1687–95.
- Roux C., Fechtenbaum J., Kolta S. et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1736–8.
- Reginster J.Y., Bruyere O., Sawicki A. et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. *Bone* 2009 (PMD:13679207).
- Blake G.M., Fogelman I. Long-Term Effect of Strontium Ranelate treatment on BMD. *J Bone Mineral Res* 2005;20:1901–4.
- 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* 2002;87:2060–6.
- Bruyere O., Roux C., Detilleux J. et al. Relationship between Bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3076–81.
- Ortolani S., Diaz-Curiel M. Strontium ranelate: changes in BMD and bone markers one year after treatment discontinuation. *Osteoporos Int* 2007;18(1):25.
- Collette J., Reginster J.-Y., Bruyere O. et al. Dissociation between bone formation and bone resorption evidenced by changes in biochemical markers of bone turnover in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2007;18(1):125.
- Choudhary S., Halbout P., Alander C. et al. Strontium ranelate effects on osteoblastic differentiation are associated with PGE2-dependent growth factor production. *Osteoporos Int* 2007;18(1):167.
- Brennan T.C., Rybchyn M.S., Conigrave A.D., Mason R.S. Strontium ranelate effects on bone formation and bone resorption: an in vitro in human osteoblasts. *Osteoporos Int* 2007;18(1):166–7.
- Bonnelye E., Chabadel A., Saltel F., Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008;42:129–38.
- Ammann P., Shen V., Robin B. et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004;19:2012–20.
- Arlot M. E., Jiang Y., Genant H. K. et al. Histomorphometric and CT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008;23(2):215–22.
- 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;350:459–68.
- 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 peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–22.