

Место стронция ранелата в лечении больных остеопорозом (результаты программы МАРК)

Никитинская О.А.¹, Торопцова Н.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Оксана Анатольевна Никитинская; nikitinskayaos@yandex.ru

Contact: Oksana Nikitinskaya; nikitinskayaos@yandex.ru

Поступила 29.09.17

Препарат стронция ранелат (СР), имеющий доказанную эффективность в отношении снижения риска переломов и повышения минеральной плотности костей, в настоящее время рекомендован для лечения тяжелого остеопороза (ОП) у женщин в постменопаузе и пожилых мужчин как препарат второго выбора.

Материал и методы. В 2014–2015 гг. в рамках программы МАРК (применение Антиостеопоротических препаратов в Реальной Клинической практике) проведено анкетирование 1799 больных ОП (от 25 до 92 лет), получавших не менее года терапию по поводу этого заболевания. Среди опрошенных было 1696 человек в возрасте 50 лет и старше (средний возраст – 64±7 лет; длительность болезни – 2,7±2,4 года): 86% женщин и 14% мужчин, которые и стали объектом данного исследования. Приверженность проводимой антиостеопоротической терапии оценивалась за последние 12 мес до анкетирования по следующим параметрам: какой препарат принимал, количество принятых упаковок, пропуски в лечении и соблюдение режима приема.

Результаты и обсуждение. Анкетирование включенных в исследование пациентов показало, что 19% из них получали СР когда-либо на протяжении болезни, а 8% принимали его в течение года, предшествовавшего опросу. Таким образом, СР остается востребованным препаратом в реальной клинической практике для лечения тяжелого ОП у больных, не имеющих в анамнезе ишемической болезни сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии, цереброваскулярных заболеваний, патологии периферических артерий, склонности к тромбозам и тромбоэмболиям.

Ключевые слова: остеопороз; стронция ранелат; клиническая практика.

Для ссылки: Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Место стронция ранелата в лечении больных остеопорозом (результаты программы МАРК). Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):429–432.

THE PLACE OF STRONTIUM RANELATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS (RESULTS OF THE MARC PROGRAM)

Nikitinskaya O.A.¹, Toroptsova N.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Strontium ranelate (SR) that has a proven efficacy in reducing the risk of fractures and in increasing bone mineral density is currently recommended as a second choice drug for the treatment of severe osteoporosis (OP) in postmenopausal women and elderly men.

Subjects and methods. In 2014–2015, a survey within the framework of the MARC program (The Use of Antiosteoporotic Drugs in Real Clinical Practice) was conducted in 1799 OP patients aged 25 to 92 years, who had been treated for this disease for at least one year. Among the respondents, there were 1696 people aged 50 years and older (mean age, 64±7 years; disease duration, 2.7±2.4 years) (86% women and 14% men) who were the subjects of this survey. Adherence to performed antiosteoporotic therapy was evaluated within the last 12 months before the survey by the following parameters: which drug had been taken; the number of packages used, treatment gaps and compliance with the treatment regimen.

Results and discussion. The survey of the patients included in the study showed that 19% of them had received SR at any time over the course of the disease, and 8% had taken the drug within the year preceding the survey. Thus, SR remains a popular drug in real clinical practice for the treatment of severe OP in patients with no history of coronary heart disease, uncontrolled hypertension, cerebrovascular diseases, peripheral artery disease, and a predisposition to thrombosis and thromboembolism.

Keywords: osteoporosis; strontium ranelate; clinical practice

For reference: Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Nasonov EL. The place of strontium ranelate in the treatment of patients with osteoporosis (results of the MARC program). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):429–432 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-429-432

Для лечения остеопороза (ОП) в арсенале российских врачей имеется широкий спектр лекарственных препаратов с доказанной эффективностью в отношении снижения риска остеопоротических переломов. Наряду с наиболее широко представленными антирезорбтивными средствами, к которым относятся бисфосфонаты (БФ) и деносумаб, в терапии ОП могут применяться препараты с другими механизмами действия на костный обмен, например влияющие преимущественно на процесс костеобразования или одновременно на оба процесса

костного ремоделирования. К ним относится терипаратид, стимулирующий при интермиттирующем введении преимущественно образование костной ткани, и стронция ранелат (СР), который тормозит резорбцию кости и усиливает костеобразование. СР подавляет репликацию, дифференцировку и активность остеокластов, усиливает их апоптоз. Одновременно он увеличивает активность и продолжительность жизни остеобластов [1].

Первоначально СР был зарегистрирован для лечения постменопаузального ОП на

основании результатов двух рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. В одном из них у женщин в постменопаузе с ОП, в течение 3 лет получавших СР, было установлено уменьшение риска переломов позвонков на 41%, в другом — уменьшение риска периферических переломов, в том числе и проксимального отдела бедренной кости, на 16–19% [2, 3]. Позднее в двухлетнем исследовании с участием 243 мужчин (средний возраст — 72,7 года) с высоким риском переломов было показано, что у пациентов, получавших СР, отмечалось статистически значимое повышение минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника уже через 6 мес от начала лечения, а в шейке бедренной кости и в бедре в целом — через 12 мес от начала терапии. Увеличение МПК позвоночника на 5,32% у мужчин, страдающих ОП, было сходно с таковым у женщин с постменопаузальным ОП в предрегистрационных исследованиях III фазы, на основании чего применение СР было одобрено и для терапии ОП у мужчин [4].

Клинические исследования по применению СР у больных ОП продолжались в течение 10-летнего периода [5]. При длительном непрерывном его приеме наблюдалось ежегодное достоверное увеличение МПК, достигавшее к 10-му году в среднем 34,5% в позвоночнике, 11,7% — в бедре в целом и 10,7% — в шейке бедренной кости, при сохраняющемся низком риске переломов любой локализации, что способствовало широкому внедрению СР в клиническую практику.

Целью данного исследования было оценить частоту применения СР у пациентов с ОП в реальной клинической практике в России.

Материал и методы

В 2014–2015 гг. в рамках программы **МАРК** (приложение Антиостеопоротических препаратов в Реальной Клинической практике) проведено анкетирование проживавших в пяти регионах России 1799 больных ОП в возрасте от 25 до 92 лет, получавших не менее года терапию по поводу этого заболевания. Среди опрошенных было 1696 человек в возрасте 50 лет и старше (средний возраст — 64 ± 7 лет): 86% женщин и 14% мужчин, которые и стали объектом данного исследования. Анкета включала вопросы о том, когда и каким специалистом пациенту был поставлен диагноз ОП, какие препараты он принимал на протяжении всей болезни и, конкретно, в течение предшествующего анкетированию года, сколько суммарно таблеток в день принимал больной по всем имевшимся у него заболеваниям, что могло повлиять на выполнение рекомендаций, полученных от врача. Приверженность проводимой



Лечение ОП в выборке больных 50 лет и старше в течение 12 мес, предшествующих анкетированию

антиостеопоротической терапии оценивалась за последние 12 мес до анкетирования по следующим параметрам: какой препарат принимал, количество принятых упаковок, пропуски в лечении и соблюдение режима приема.

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических (тест Стьюдента для несвязанных выборок) и непараметрических (тесты Вилкоксона, Манна–Уитни, точный критерий Фишера, χ^2) критериев. При нормальном распределении данные представлены через среднее (М) и стандартное отклонение (СО). Данные, не имевшие нормального распределения, выражены через медиану (Ме), 25-й и 75-й перцентили. Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

Средняя длительность заболевания среди анкетированных больных в возрасте 50 лет и старше с момента постановки диагноза составила $2,7 \pm 2,4$ года.

В течение последнего года перед анкетированием терапию по поводу ОП получали 1630 (96%) человек, в том числе 135 (8%) пациентов — СР (см. рисунок). На протяжении болезни когда-либо СР применяли 324 пациента (19%), среди них большинство составляли женщины — 277 (85%) человек.

Чаше, чем в других регионах, СР принимали пациенты, проживавшие в центральной части страны (15%), реже — на Урале (3%; $p < 0,01$). Опрос больных, получавших СР в течение последнего года, показал, что в 41% случаев его назначил им врач-ревматолог, в 17% — травматолог; по 13% анкетированных лиц отметили терапевта или невролога, 10% пациентов — эндокринолога, 2% — гинеколога, а в 4% случаев были указаны врачи других специальностей (стоматолог, гастроэнтеролог, хирург и др.).

Участники опроса, принимавшие СР в течение последнего года, имели большую продолжительность болезни и более длительно получали лечение по поводу ОП (см. таблицу).

Приверженность лечению среди пациентов, получавших антирезорбтивную терапию и СР, была выше по сравнению с теми, кто использовал только препараты кальция и витамина D ($\chi^2 = 48,09$; $p < 0,0001$). Участники опроса, принимавшие СР, были менее привержены лечению по сравнению с пациентами, которые использовали любые антирезорбтивные препараты (таблетированные и внутривенные БФ, деносумаб; $\chi^2 = 6,77$; $p = 0,0093$). В то же время приверженность среди лиц, получавших пероральные БФ и СР, не различалась ($\chi^2 = 3,55$; $p = 0,06$), несмотря на то что БФ пациенты принимали 1 раз в неделю или в месяц, а СР — ежедневно. Также не было выявлено различий по продолжительности выполнения рекомендаций врача между лицами, лечившимися СР или альфакальцидолом в качестве монотерапии ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$). Длительность заболевания негативно влияла на приверженность лечению СР в течение года до анкетирования. Так, при продолжительности ОП менее 3 лет приверженными были 56% пациентов, а при длительности болезни 3 года и более — только 35%.

Обсуждение

Как показало наше исследование, СР в течение последнего года до анкетирования принимали 8% пациентов с ОП, при этом когда-либо за время болезни его получали

Характеристика пациентов 50 лет и старше, получавших лечение ОП в течение года, предшествующего анкетированию

Показатель	Пациенты, принимавшие СР (n=135)	Пациенты, принимавшие антирезорбтивные препараты (n=1301)	p
Возраст, годы, М±σ	64,1±7,2	64,4±7,2	0,79
Переломы в анамнезе, n (%)	55 (41)	471 (36)	0,34
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 5]	2 [1; 3]	<0,0001
Длительность лечения, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	24 [12; 38]	18 [12; 24]	<0,0001
Количество таблеток в день, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 6]	4 [3; 5]	0,77
Комплаентность терапии, n (%)	49 (36)	625 (48)	0,009

19% больных. Уменьшение числа лиц, лечившихся СР, вероятно, обусловлено появлением в конце 2013 г. заключения Европейского медицинского агентства (ЕМА) о повышении риска неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) на фоне длительного приема данного препарата [6].

Выводы ЕМА были сделаны в результате анализа объединенных данных клинических исследований, полученных на 7572 женщинах в постменопаузе (3803 принимали СР и 3769 – плацебо), который показал повышение риска инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, получавших СР [отношение шансов (ОШ) 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–2,38], по сравнению с группой плацебо. Одновременно с этим в докладе ЕМА были приведены данные постмаркетинговых исследований, включавших более 3,4 млн пациенто-лет лечения СР с сентября 2004 г. по февраль 2013 г., не показавшие повышения риска нежелательных событий со стороны ССС, в том числе и ИМ. За 96 мес наблюдения у больных, принимавших СР, было зарегистрировано лишь 16 случаев ИМ, что соответствовало 0,5 случая на 100 тыс. пациенто-лет и не превышало его частоту в общей популяции [6]. Кроме этого, указывалось, что смертельных случаев среди пациентов, принимавших СР, было меньше, чем в группе плацебо (соответственно 15,6 и 22,5%). Однако, несмотря на данные постмаркетинговых исследований, ЕМА расширило противопоказания для назначения СР и ограничило его применение у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, цереброваскулярными заболеваниями и неконтролируемой артериальной гипертензией. Это связано с тем, что при исключении больных с перечисленными заболеваниями из анализа неблагоприятных реакций, риск ИМ уменьшался и становился таким же, как в популяции (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,48–2,04) [6]. В качестве меры предосторожности врачам было рекомендовано проводить оценку сердечно-сосудистого риска у пациента с ОП перед назначением СР и затем каждые 6 мес на протяжении терапии этим препаратом.

После выхода ограничений ЕМА были опубликованы результаты двух ретроспективных наблюдательных исследований с оценкой сердечно-сосудистого риска у больных, применявших СР в реальной клинической практике, основанных на анализе электронных баз данных медицинских записей.

В работе из Великобритании использовались данные 112 445 женщин с постменопаузальным ОП, из которых 6487 получали СР [7]. Оказалось, что у больных, принимавших СР на момент проведения исследования или в прошлом, в сравнении с контролем не было выявлено

увеличения рисков первого ИМ (ОШ 1,05; 95% ДИ 0,68–1,61 и ОШ 1,12; 95% ДИ 0,79–1,58 соответственно), госпитализации по поводу ИМ (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,54–1,30 и ОШ 1,17; 95% ДИ 0,83–1,66 соответственно), а также смерти из-за осложнений со стороны ССС (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,76–1,21 и ОШ 1,16; 95% ДИ 0,94–1,43 соответственно) [7]. Сопутствующие ожирение, курение и наличие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ОП значительно увеличивали риск неблагоприятных реакций со стороны ССС.

Анализ датской национальной базы выписанных рецептов показал, что при сравнении данных 3252 пациентов в возрасте 50 лет и старше, начавших получать СР в 2005–2007 гг., с данными 35 606 лиц, принимавших другие препараты по поводу ОП, повышение риска смерти наблюдалось у больных, лечившихся СР [женщины: отношение рисков (ОР) 1,20; 95% ДИ 1,10–1,30; $p<0,001$; мужчины: ОР 1,22; 95% ДИ 1,03–1,45; $p<0,05$] по сравнению с больными, использовавшими другие антиостеопоротические препараты, в то время как риски ИМ (женщины: ОР 1,05; 95% ДИ 0,79–1,41; $p=0,73$; мужчины: ОР 1,28; 95% ДИ 0,74–2,20; $p=0,38$) и инсульта (женщины: ОР 1,23; 95% ДИ 0,98–1,55; $p=0,07$; мужчины: ОР 1,64; 95% ДИ 0,99–2,70; $p=0,05$) как у женщин, так и мужчин были не увеличены. Авторы особо отметили, что пациенты, получавшие СР, были старше, чем те, кто лечился другими препаратами, и они чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, ИБС, цереброваскулярной болезнью [8].

Доказательств увеличения числа неблагоприятных исходов со стороны ССС не было получено и по данным проспективного наблюдательного европейского когортного исследования, включавшего 12 076 пациентов, в течение 2 лет принимавших СР. За 32,0±9,7 мес наблюдения было выявлено только 33 случая ИМ, что соответствовало 1,3 на 1000 пациенто-лет [9].

A.F. Donneau и J.Y. Reginster [10], оценив результаты наблюдательных исследований, сделали заключение, что применение СР у больных ОП не было связано со значимым увеличением числа случаев ИМ, а полученные данные по повышению смертности вследствие сердечно-сосудистых осложнений были достаточно спорными и требуют для подтверждения дополнительных исследований. Авторы подчеркивают, что пациенты, которым назначался СР, были старше и, как следствие, имели более тяжелый ОП, более продолжительный период заболевания, а также больше сопутствующих заболеваний, в том числе ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском. В большинстве случаев ИМ отмечался у тех больных, которым СР согласно новым рекомендациям ЕМА не был бы назначен.

По данным настоящего исследования, пациенты, принимавшие СР в течение года до анкетирования, также имели большую длительность болезни, в 41% случаев у них выявлялся тяжелый ОП и они получали больше таблеток по поводу других заболеваний, что косвенно могло указывать на большее количество сопутствующих болезней. Но, в отличие от других наблюдательных исследований, мы не увидели разницы в возрасте между пациентами, лечившимися СР и другими антиостеопоротическими препаратами, что может быть обусловлено произошедшей ранее отменой СР у части пациентов, имевших в анамнезе заболевания ССС, которые, как известно, чаще встречаются среди лиц более старших возрастных групп.

В настоящее время основным показанием для назначения СР является тяжелый ОП, осложненный переломами, и это не случайно, так как максимальный противопереломный эффект СР наблюдался у пациентов, имевших не только низкие показатели МПК, соответствующие ОП, но и один или более переломов позвонков [2], а также у женщин и мужчин с высоким риском переломов [3, 4].

Независимый опрос врачей амбулаторно-поликлинического звена шести специальностей, занимающихся в клинической практике диагностикой и лечением ОП, показал, что 11% из них назначали наблюдавшимся у них пациентам с ОП СР [11], что указывает на востребованность данного препарата для лечения ОП в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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(1):129-38. doi: 10.1016/j.bone.2007.08.043
2. Meunier PJ, 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(5):459-68. doi: 10.1056/NEJMoa022436
3. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816-22. doi: 10.1210/jc.2004-1774
4. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):592-601. doi: 10.1210/jc.2012-3048
5. Reginster JY, Kaufman JM, Devogelaer JP, et al. Long-term efficacy and safety of strontium ranelate in postmenopausal osteoporotic women: results over 10 years. *Osteoporos Int*. 2011;22(S1):110-1.
6. European Medicines Agency. PSUR assessment report — strontium ranelate. 2013. Available from: www.ema.europa.eu
7. Cooper C, Fox KM, Borer JS. Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int*. 2014;25:737-45. doi: 10.1007/s00198-013-2582-4
8. Abrahamsen B, Grove EL, Vestergaard P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporos Int*. 2014 Feb;25(2):757-62. doi: 10.1007/s00198-013-2469-4
9. Audran M, Jakob FJ, Palacios S, et al. A large prospective European cohort study of patients treated with strontium ranelate and followed up over 3 years. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2231-9. doi: 10.1007/s00296-012-2594-y
10. Donneau AF, Reginster JY. Cardiovascular safety of strontium ranelate: real-life assessment in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2014 Feb;25(2):397-8. doi: 10.1007/s00198-013-2583-3
11. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Фекистов АЮ, Демин НВ. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2016;(12):31-4 [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feclistov AY, Demin NV. Treatment of patients with osteoporosis in clinical practice: the issues of diagnostics and treatment. *Lechashchij Vrach*. 2016;(12):31-3 (In Russ.)].

Таким образом, имея определенные ограничения в применении, СР остается востребованным в клинической практике лекарственным средством для лечения ОП. По данным исследования МАРК, его принимали 8% пациентов, страдающих этим заболеванием. Обладая доказанной эффективностью в отношении снижения риска переломов различной локализации, СР может быть использован для лечения тяжелого ОП у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше, не имеющих в анамнезе ИБС, неконтролируемой артериальной гипертензии, цереброваскулярных заболеваний и патологии периферических артерий, а также склонности к тромбозам и тромбоэмболиям. Продолжительность его применения может достигать 10 лет, однако надо регулярно оценивать риск вышеперечисленных заболеваний у конкретного больного для уменьшения вероятности возникновения неблагоприятных реакций.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.