

БИВАЛОС – ИННОВАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА.

По материалам 7 Европейского Конгресса по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ЕССЕО)

*Т.А. Короткова, Л.И. Беневоленская
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

В рамках 7 Европейского Конгресса по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза, проходившего в марте 2007 г. в г. Порто (Португалия) состоялся ряд сателлитных симпозиумов, посвященных различным проблемам остеопороза (ОП) и остеоартроза (ОА). Многочисленность симпозиумов и количество их участников несомненно свидетельствуют об актуальности вопросов диагностики, профилактики и лечения этих заболеваний.

Большой интерес к 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, ведущее к потере костной ткани, нарушению микроархитектоники и, как следствие, к снижению прочности кости.

Общеизвестно, что целью любого лечения ОП является снижение повышенного риска переломов. Как отметила N.A.T. Hamdy [6] в своем докладе, 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. Возникает вопрос, а нельзя ли достичь такой же эффективности по профилактике переломов более физиологичным для костной ткани способом. Новый препарат для лечения остеопороза Бивалос (стронция ранелат) дает ответ на этот вопрос, так как обладает двойным механизмом действия, одновременно увеличивая формирование костной ткани и снижая резорбцию.

В рамках 4-ой сессии Конгресса выступил профессор J.-Y. Reginster (Бельгия) [9], представивший пятилетние результаты III фазы исследования TROPIS, проводившегося в 75 центрах Европы и Австралии (в исследование включены 5091 женщин европеоидной расы с постменопаузальным ОП, средний возраст $76,7 \pm 5$ лет, средние показатели минеральной плотности кости (МПК) шейки бедра по Т-критерию $-3,1 \pm 0,6$ SD. Пациентки рандомизированы в группы стронция ранелата 2 г/день и плацебо на 5 лет).

В исследовании показана долгосрочная эффективность Бивалоса по предотвращению как переломов позвоночника, так и переломов других локализаций со снижением частоты переломов позвоночника на 24% (относительный риск = 0,76; 95% ДИ [0,65; 0,87] модель Кокса: $p < 0,001$) и снижением частоты переломов других локализаций на 15% (относительный риск = 0,85; 95% ДИ [0,77; 0,99] модель Кокса: $p = 0,03$) при анализе популяции ($n = 2479$ в группе стронция ранелата и 2453 в группе плацебо) по принципу intention-to-treat (“по намерению лечить”). Кроме того, у женщин с высоким риском (возраст ≥ 74 лет, Т-критерий МПК в поясничных позвонках и шейке бедра $\leq -2,4$ SD по нормативным значениям NHANES) оценивалась эффективность Бивалоса в отношении профилактики переломов бедра. У этих пациенток ($n = 1128$, средний возраст $79,2 \pm 4,4$ лет, средний Т-критерий МПК в поясничных позвонках $-4,2$ SD; Т-критерий МПК в шейке бедра $-3,0$ SD) Бивалос вызвал снижение риска переломов бедра на 43% (относительный риск = 0,57; 95% ДИ [0,33; 0,97] модель Кокса: $p = 0,036$). Полученные за 5-летний период данные свидетельствуют о том, что Бивалос обладает стойкой эффективностью по профилактике переломов не только позвоночника, но и переломов бедра и других локализаций, что само по себе уникально для лечения ОП.

S. Ortolani и M. Diaz-Curiel [8] проанализировали изменения МПК через 1 год после прекращения лечения Бивалосом в III фазе исследования SOTI ($n = 1649$ женщин с постменопаузальным ОП, средний возраст $69,7 \pm 7,3$ лет, средний Т-критерий МПК поясничного отдела позвоночника $-3,6 \pm 1,3$ SD и, по крайней мере, одним переломом позвоночника в анамнезе). Общая продолжительность исследования составила 5 лет, а основной анализ проведен через 3 года. В течение 5 года наблюдения были проведены плановые изменения лечения: половина пациенток, получавших стронция ранелат ($n = 284$, Т-критерий МПК поясничного отдела позвоночника $-2,16 \pm 1,73$ SD) стала получать плацебо, в то время как другая половина ($n = 288$, Т-критерий МПК поясничного отдела позвоночника $-2,29 \pm 1,64$ SD) продолжила прием препарата, все пациентки группы плацебо ($n = 577$, Т-критерий МПК

поясничного отдела позвоночника – $3,68 \pm 1,33SD$) начали принимать стронция ранелат. Целью этих изменений в лечении на пятом году наблюдения являлась оценка возможной потери МПК в течение 1 года после прекращения лечения. Первичным критерием эффективности являлась минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника (L2-L4), оцененная через 3 мес, 6 мес и 12 мес после прекращения лечения. Результаты анализа показали, что после прекращения лечения МПК поясничного отдела позвоночника на пятом году наблюдения снизилась на 3,43%. Однако у пациентов, прекративших прием Бивалоса, показатели минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника оставались выше исходных значений (+12,83%). У пациентов, прекративших прием Бивалоса, в течение года также снизилась минеральная плотность костной ткани шейки бедра (-2,39%), однако этот показатель на 5 году наблюдения оставался выше исходных уровней (+4,84 %). Эти результаты свидетельствуют о том, что показатели МПК как позвоночника, так и шейки бедра остаются выше исходных уровней и через год после прекращения приема стронция ранелата.

J. Collette с соавт. [5] представили убедительные доказательства разнонаправленного действия стронция ранелата на костное remodelирование у пациентов с постменопаузальным ОП, основанные на изменениях биохимических маркеров костеобразования и резорбции. Как было показано в доклинических исследованиях, Бивалос стимулирует формирование костной ткани и снижает резорбцию кости, тем самым сдвигая баланс перестройки костной ткани в сторону преобладания процессов формирования новой кости. В III фазе исследования SOTI установлено, что концентрация в плазме костной щелочной фосфатазы (КЩФ), оцененная с помощью иммунорадиометрического метода, была достоверно выше, а уровни С-терминального телопептида коллагена I типа (СТХ) достоверно ниже в группе Бивалоса по сравнению с группой плацебо при измерении каждые 6 мес в течение 3 лет. В исследовании TROPIS [n= 4932, популяция ИТТ] оба маркера также оценивались каждые 6 мес в течение 3 лет. Кроме того, в обоих исследованиях радиоиммунным методом определялся уровень карбокси-терминального пропептида проколлагена I типа (РІРС), который является маркером формирования костной ткани. Исследование TROPIS показало, что в группе стронция ранелата произошло достоверное повышение уровней КЩФ и РІРС и снижение концентрации СТХ в плазме на каждом визите пациента по сравнению с группой плацебо и с исходными значениями за 3 года наблюдения. В исследовании SOTI наблюдалась та же динамика концентрации РІРС в плазме, что и в исследовании TROPIS. Таким образом, изменения биохимических маркеров костного remodelирования, выявленные в двух различных клинических исследованиях, являются подтверждением двойного механизма действия Бивалоса.

Влияние Бивалоса на прочность костной ткани впервые было изучено на животных. У крыс стронция ранелат значительно улучшал микроархитектонику трабекулярного и коркового слоя (увеличение объема кости, количества и толщины трабекул, снижение разобщения трабекул и повышение толщины кортикального слоя), что приводило к повышению прочности кости.

Работа, результаты которой представили ученые из США и Франции S. Choudhary с соавт. и P. Halbout [4], 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 обычных мышей (контроль). Стромальные клетки костного мозга мышей с блокадой циклооксигеназы-2 характеризовались значительным снижением выработки простагландинов относительно стромальных клеток костного мозга контрольных мышей. 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, на 7 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 стронцием 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, препарат увеличивал выработку ПГЕ2, экспрессию мРНК ИФР-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста, что может напрямую стимулировать дифференциацию остеобластов.

Новые доказательства двойного механизма действия Бивалоса получены в *in vitro* исследовании остеобластов человека. Целью данного исследования, проведенного Т.С. Brennan и соавт. [2], было изучение влияния Бивалоса на непрямые маркеры формирования костной ткани (пролиферация, активность щелочной фосфатазы), на способность остеобластов регулировать остеокластогенез (уровни мРНК остеопрогерин-

на и мРНК RANKL и уровень белка) и на продолжительность жизни остеобластов. Через 48 часов стронция ранелат дозозависимо увеличивал пролиферацию культивированных остеобластов человека, а через 72 часа активность щелочной фосфатазы повышалась вдвое. Уже через 24 часа Бивалос увеличил активность экспрессии мРНК остеопротегерина, в этих же условиях низкие дозы стронция ранелата снижали экспрессию мРНК RANKL. Кроме того, Бивалос дозозависимо повышал выживаемость остеобластов человека в условиях окислительного процесса и снижал апоптоз клеток. Представленные данные аргументированно показали, что Бивалос в концентрациях, близких к тем, которые имеют пациенты, получающие терапевтическую дозу 2 г в день, повышал репликацию остеобластов человека, их дифференциацию и способность противостоять стрессу, параллельно стимулируя остеобласты человека к экспрессии большего количества остеопротегерина и меньше RANKL, тем самым снижая их способность стимулировать остеокластогенез. В целом эти результаты подтверждают разнонаправленное влияние стронция ранелата на формирование и резорбцию кости остеобластами человека.

На Конгрессе G. Boivin [1] представил уникальные данные о распределении поглощенного стронция, определенное картографией рентгеновского микроанализа в биоптатах кости женщин с постменопаузальным ОП, в течение 3-х лет получавших 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 у женщин. Стронций определялся только во вновь сформированной костной ткани, образовавшейся после введения меченого тетрациклина. Таким образом, картография стронция в костной ткани через 36 мес применения Бивалоса 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 $Sr/(Sr+Ca)$ (ммоль/ммоль%), определено в 88 биоптатах костной ткани группы стронция ранелата. 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 третьего года лечения и стабильным содержанием до конца пятого года лечения.

В ранее проведенных исследованиях *in vitro* получены доклинические данные, обосновывающие изучение *in vivo* Бивалоса, предназначенного для лечения постменопаузального ОП при ОА. О. Bruyere [3] сообщил о результатах *post-hoc* анализа исследований SOTI и TROPOS, включавших 1105 пациентов с ОА позвоночника с ($n=682$) и без ($n=432$) переломов позвоночника в анамнезе и рентгеновскими снимками поясничного отдела позвоночника исходно и через 3 года лечения. В 4 межпозвоночных сочленениях (L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5) оценивались наличие остеофитов, сужение суставной щели и склероз по методу Lane, в итоге рассчитывался общий показатель ОА для каждого межпозвоночного соединения (от 0 до 2). В популяции пациентов с ранее выявленными рентгенологическими признаками остеоартрозной дегенерации одного из позвонков ($n=1105$) Бивалос на 42% снижал долю пациентов с увеличением общего показателя на 1 балл по сравнению с плацебо (относительный риск 0,58 (95% ДИ [0,42-0,79] $p=0.0005$). В группе плацебо прогрессирование ОА позвоночника наблюдалось у 17,1 % пациентов, а в группе стронция ранелата только у 9,9%. При включении в анализ пациентов с переломом хотя бы одного позвонка в анамнезе ($n=682$) Бивалос достоверно снижал прогрессирование ОА позвоночника (относительный риск 0,41 [0,26-0,65], $p<0,0001$). Таким образом, Бивалос замедлял рентгенологическое прогрессирование ОА позвоночника у женщин с ОП и ОА позвоночника, а также у пациентов с переломами позвоночника и ОА в анамнезе. Безусловно, обсуждение возможности применения и эффективности Бивалоса у пациентов с ОА требует соответствующих исследований, и в настоящий момент такое исследование проводится.

В завершении нельзя не отметить положительное влияние Бивалоса на качество жизни женщин с ОП позвоночника, принимавших участие в исследовании SOTI. В постерном докладе P. Marquis с соавт. [7] проанализировали опросники SF-36 и специфический модуль QUALIOST, оценивающие качество жизни, связанное со здоровьем, каждые 6 мес. Через 4 года лечения показатель QUALIOST в группе Бивалоса ($n=618$) был достоверно ниже, чем в группе плацебо ($n=622$), что свидетельствовало об улучшении качества жизни на фоне лечения по сравнению с его ухудшением в группе плацебо ($p=0,02$ для общего показателя; $p=0,01$ для психологического показателя и $p=0,03$ для физического показателя). При анализе параметров QUALIOST, связанных с болью в спине, выявлено, что в группе стронция ранелата доля пациентов без боли в спине было на 28% выше по сравнению с плацебо ($p=0,005$). Таким образом, приведенные данные убедительно доказывают положительное влияние на качество жизни пациенток в постменопаузе с ОП позвоночника. Этот положительный эффект на качество жизни, связанное со здоровьем, сохранялся в течение 4 лет лечения.

Последние данные пятилетнего наблюдения большой популяции пациенток, как подчеркнул Christian Roux [10], подтверждают эффективность стронция ранелата по снижению риска переломов у женщин с разной степенью тяжести заболевания и в различных возрастных категориях. Положительное

влияние на уменьшение боли в спине, качество жизни, а также хорошая переносимость и безопасность свидетельствуют в пользу широкого применения Бивалоса у пациенток с постменопаузальным остеопорозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boivin G., Khebbab M.T., Jaurand X. et al. Localization of strontium, by X-ray microanalysis cartography, in bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women treated for 3 years with strontium ranelate. *Osteoporos. Int.*, 2007, 18(1), 165-166.
2. 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), 166-167.
3. Bruyere O., Delferriere D., Roux Ch. et al. Strontium ranelate prevents spine osteoarthritis progression in patients with prevalent spinal osteoarthritis. *Osteoporos. Int.*, 2007, 18(1), 16-17.
4. 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.
5. 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.
6. Hamdy N. A. T. Strontium ranelate: the logical answer for a living tissue. *Osteoporos. Int.*, 2007, 18(1), 177-178.
7. Marquis P., Roux Ch., Diaz-Curiel M. et al. Long-term beneficial effects of strontium ranelate on the quality of life in patients with vertebral osteoporosis (SOTY study). *Osteoporos. Int.*, 2007, 18(1), 123.
8. Ortolani S., Diaz-Curiel M. Strontium ranelate: changes in BMD and bone markers one year after treatment discontinuation. *Osteoporos. Int.*, 2007, 18(1), 25.
9. Reginster J.-Y., Brixen K., C. Cormier C., Cannata J. Strontium ranelate demonstrates vertebral and non-vertebral ANTI fracture efficacy including hip fractures over 5 years in post menopausal osteoporotic women. *Osteoporos. Int.*, 2007, 18(1), 21.
10. Roux Ch. Managing the osteoporotic patients today. *Osteoporos. Int.*, 2007, 18(1), 178.