

РАНЕЛАТ СТРОНЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА

С.Г. Аникин, Л.И. Беневоленская.
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ранелат стронция (Protelos) является новым фармакологическим препаратом, разработанным компанией Servier, Франция. Ранелат стронция (РС) содержит стабильный, нерадиоактивный стронций. В отличие от большинства лекарственных средств, применяемых для лечения остеопороза (ОП) РС подавляет резорбцию костной ткани, с одной стороны, и активные процессы костеобразования, с другой. Его эффективность и безопасность была показана как в лабораторных условиях *in vivo* и *in vitro*, так и при клинических испытаниях.

Животные модели

Некоторые исследования, проведенные с использованием моделей на животных, показали, что РС может подавлять костную резорбцию и одновременно повышать активность процессов костеобразования. Так, у здоровых мышей назначение высоких доз РС (200, 600, 1800 мг/кг/сут) на протяжении длительного времени (104 нед.) приводило к активации костеобразования и подавлению резорбции в позвонках, что подтверждалось гистоморфологическими исследованиями: отмечалось повышение объема губчатой костной ткани до 59%, повышение объема минерализованной кости до 62%, увеличивалась площадь распределения остеобластов (ОБ), снижалась площадь распределения остеокластов (ОК) и их количество. При этом процессы минерализации существенно не страдали, что также подтверждалось гистологически [4]. Повышение МПКТ при назначении РС здоровым крысам отмечалось в области метафизов большеберцовой кости, в позвонках и бедренной кости [14,16,17]. Было также отмечено, что назначение РС здоровым крысам может повышать костную массу и в кортикальной кости, одновременно улучшая ее качественные характеристики [14,15]. Следует отметить, что РС помимо воздействия на МПКТ может влиять и на костный диаметр, увеличивая отложение периостальной кости, что, в свою очередь, может повышать ее прочность [2,17,24].

Использование моделей обезьян продемонстрировало положительное влияние препарата на показатели костного обмена. В альвеолярной костной ткани отмечалось снижение гистоморфометрического индекса резорбции (поверхность, занимаемая ОК, и их число), усиливались процессы костеобразования. Хотя количество остеонидов имело тенденцию к увеличению, РС не оказывал отрицательного влияния на процессы минерализации, что подтверждалось нормальными показателями отложения минералов и толщиной остеонидов [5].

Проводились исследования влияния РС и при некоторых патологических состояниях. Так, было показано, что РС может повышать костную массу у крыс с ОП, вызванным овариоэктомией или иммобилизацией. Назначение РС на протяжении 8-9 нед. подавляло усиленную резорбцию костной ткани, восстанавливались показатели МПКТ. При гистоморфологическом исследовании выявлялось повышение объема губчатой кости и уменьшение поверхности, занимаемой ОК, и их количества до уровня здоровых крыс [9,13]. При использовании животной модели иммобилизационного ОП РС повышал показатели МПКТ крыс и уве-

личивал объем трабекулярной кости, при этом наблюдалось восстановление исходного уровня экскреции гидроксипролина [8].

Распределение стронция в костной ткани зависит от ряда причин: дозы, продолжительности лечения, пола, анатомической области. Как было показано на животных моделях (крысы, обезьяны), назначение РС вызывало повышение его концентрации с постепенным достижением уровня плато сначала в крови, а затем и костной ткани. При этом отмечалась достаточно выраженная корреляция между его уровнем в крови и костной ткани. Большая часть препарата откладывалась во вновь образуемой кости, преимущественно губчатого типа. Прекращение назначения стронция быстро приводило к снижению его содержания в костях. Относительно высокий клиренс объяснялся особенностями отложения препарата. Стронций, главным образом, внедрялся в кристалл гидроксиапатита путем ионного обмена в пределах кристаллической поверхности. В новой кости только небольшое число атомов стронция может быть инкорпорировано в кристалл гидроксиапатита путем замены ионов кальция. После прекращения применения РС находящийся на поверхности кристалла стронций быстро удаляется, что приводит к быстрому снижению его общего уровня. Отложение стронция в кости зависело также и от анатомической области. Однако его уровни в различных областях строго коррелировали между собой, поэтому содержание стронция в позвонках может быть установлено, например, с помощью биопсии крыла подвздошной кости [6,11].

Исследования *in vitro*

На культуре костных клеток крыс было показано, что стронций активировал процессы репликации ОБ, стимулировал синтез ДНК. Отмечалось также увеличение поверхностного распределения ОБ, синтеза коллагеновых и неколлагеновых белков костного матрикса. Причем эти эффекты были специфичны для РС, т.к. ни кальция ранелат, ни натрия ранелат подобных эффектов не вызывали [10]. С другой стороны, РС подавлял костную резорбцию. Как было показано на культуре изолированных ОК, РС оказывает прямое действие на эти клетки, не нарушая их жизнеспособности [23]. Стронций дозозависимо подавлял экспрессию карбоангидразы II и витронектиновых рецепторов, являющихся маркерами функциональной активности ОК [12]. Отмечалось, что стронций может оказывать влияние на клетки, связываясь с рецепторами кальция [7].

Клинические исследования

В клинических исследованиях проводилась оценка наиболее оптимальных доз РС, их безопасности, влияния на денситометрические и биохимические показатели костного обмена.

В рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании PREVOS проводилась оценка эффективности различных доз РС (125мг/сут, 500мг/сут или 1 г/сут) на протяжении 2-х лет. В исследовании приняли участие 160 женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде. Минимальная эффективная доза РС составила 1г/сут. Через 2 года МПКТ в поясничном отделе позвоночника повысилась на 2,4% по сравнению с плацебо, в шейке бедра и в проксимальном отделе бедренной кос-

ти на 2,46% и 3,21% соответственно ($p < 0,001$). Отмечалось значимое повышение активности костной щелочной фосфатазы. Переносимость РС соответствовала группе плацебо [3].

В рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании STRATOS (II фаза) оценивались эффективность и безопасность различных доз РС при лечении ОП у женщин в постменопаузальном периоде. В исследование вошли 353 женщины с переломами позвонков в анамнезе и МПКТ в поясничном отделе позвоночника менее 2,4 SD по Т критерию. Пациентки получали плацебо или РС в дозе 0,5г, 1г или 2г/сут на протяжении 2-х лет, а также кальций с витамином Д. Среднегодовое повышение МПКТ в позвоночнике по сравнению с плацебо было от 1,4% при дозировке 0,5г/сут до 3,0% при дозе 2г/сут ($P < 0,01$). Наибольший эффект достигался в группе лиц, получавших препарат в дозе 2 г/сут: риск новых переломов позвонков через два года лечения составил 0,56 (95% CI от 0,35 до 0,89), отмечалось значимое повышение уровня костной щелочной фосфатазы и снижение экскреции N-телопептидов. Все дозы препарата показали хорошую переносимость и по частоте побочных эффектов не отличались от группы плацебо. Наилучшее сочетание эффективности и безопасности было отмечено для дозы 2 г/сут [18].

Одним из самых крупных клинических исследований в этом направлении является III фаза программы по изучению применения РС при ОП. В проекте принимало участие 12 стран и 75 центров. Проводилась оценка эффективности и безопасности применения РС в дозе 2 г/сут. Программа включала в себя три исследования: FIRST (Fracture International Ran-in for Strontium ranelate Trial), SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic International study), TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis). Во время первого исследования (FIRST) проверялись критерии включения, нормализация сывороточного уровня кальция и витамина Д, проводилась оценка отвечаемости. Всего было отобрано 9196 пациентов, которые в дальнейшем вошли в SOTI или в TROPOS программы. Последние представляли собой проспективные, рандомизированные, двойные слепые сравнительные исследования с двумя параллельными группами.

ЛИТЕРАТУРА

- Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 2003,14(suppl 3), 66-76.
- Reginster J.Y., Deroisy R., Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*, 2003,39,2,89-101.
- Reginster J.Y., Deroisy R., Dougados M. et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos. Int.*, 2002,13,2,925-931.
- Delannoy P., Bazot D., Marie P.J. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism*, 2002,51,7,906-911.
- Buehler J., Chappuis P., Saffar J.L. et al. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone*, 2001,29,2,176-179.
- Dahl S.G., Allain P., Marie P.J. et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone*, 2001,28,4,446-453.
- Coulombe J., Faure H., Robin B., Ruat M. In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004,29,323,4,1184-1190.
- Hott M., Deloffre P., Tsouderos Y., Marie P.J. S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone*, 2003,33,1,115-123.
- Marie P.J., Hott M., Modrowski D. et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J. Bone Miner. Res.*, 1993,8,5,607-615.
- Canalis E., Hott M., Deloffre P. et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone*, 1996,18,6,517-23.
- 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.*, 1996,11,9,1302-1311.
- Baron R., Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002,16,450,1,11-17.
- Alrot M.E., Brailion P., Roux J.P. et al. A new agent containing strontium (S12911) has a protective effect on bone loss in ovariectomized rats. *Bone*, 1992,13,A1.
- Ammann P., Robin B., Bonjour J.P. et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases bone strength in intact female rats. *Bone*, 2001,5(suppl),220.
- Shen V., Liu C., Marque V. et al. Histomorphometric evaluation of the tibiofibular junction after a long-term oral administration of S12911 in female rats. *Bone Miner. Res.*, 2001,17(suppl 1),375.
- Alrot M.E., Roux J.P., Boivin G. et al. Effect of strontium salt (S12911) on both tibial metaphysis and epiphysis in normal growing rats. *J. Bone Miner. Res.*, 1995,10(suppl

- 1),356.
17. Ammann P., Rizzoli R., Deloffre P. et al. Long-term administration of a high dose of the strontium salt S12911 has no toxic effect on bone biomechanics in female rats and may improve bone strength of the midshaft humerus. *J. Bone Miner. Res.*, 1995,10(suppl 1),358.
18. Meunier P.J., Slosman D.O., Delmas P.D. et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis- a 2-year randomized placebo controlled trial. *Clin. Endocrin. Metabol.*, 2002,87,5,2060-2066.
19. Delmas P.D. Clinical effects of strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 2004,2, [Epub ahead of print].
20. Marie P.J. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos. Int.* 2004 2, [Epub ahead of print].
21. Reginster J.Y., Lecart M.P., Deroisy R., Lousberg C. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2004,13,7,857-864.
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.*, 2004,350,5,459-468.
23. Su Y., Bonnet J., Deloffre P. et al. The strontium salt 12911 inhibits bone resorption in mouse calvaria and isolated rat osteoclast cultures. *Bone Miner. Res.*, 1992,17(suppl 1),188.
24. Bonjour J.P., Ammann P., Rizzoli R. Importance of pre-clinical studies in the development of drugs for treatment of osteoporosis: A review related to the 1998 WHO guidelines. *Osteoporos. Int.* 1998,9,379-393.

Поступила 10.09.04