

Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: результаты применения в клинической практике

Н.В.Торопцова, О.А.Никитинская, Т.А.Короткова, Н.В.Демин, А.В.Смирнов,
Л.И.Беневоленская, Л.Я.Рожинская¹, С.С.Родионова²

ГУ Институт ревматологии РАМН

¹Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (ЭНЦ)

²Центральный институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий им. Приорова
(ЦИТО), Москва

Резюме

Стронция ранелат (Бивалос) — новый препарат для лечения постменопаузального остеопороза (ОП), обладающий двойным механизмом действия.

Цель. В одногодичном многоцентровом открытом исследовании оценить эффективность и переносимость препарата Бивалос у женщин с постменопаузальным ОП.

Материал и методы. 60 жен. (ср. возраст $63,6 \pm 5,7$ лет) в постменопаузе с ОП в позвоночнике (ср. Т-критерий $-3,1 \pm 0,4$ SD) в течение года принимали стронция ранелат по 2 г/сут. Было выполнено 5 визитов (скрининг, включение, через 3, 6 и 12 мес.). На визитах включения, 3 и 12 мес. проводилось исследование маркеров костного обмена (КЩФ, ОК и СТХ). Денситометрия проводилась на скрининге и через 12 мес.; на всех визитах оценивалась боль в спине по 5-балльной шкале, фиксировались нежелательные явления.

Результаты. Прирост МПКТ составил в поясничном отделе позвоночника +4,68%, в шейке бедра +2% и общем показателе бедра +3,1% через 12 мес. лечения ($p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем). Среди закончивших лечение прирост МПКТ в позвоночнике более 2% наблюдался у 78% пациенток, из которых у 41% он был более 6%. Прирост МПКТ в шейке бедра более 2% зафиксирован у 41%, а в общем показателе бедра — у 67% женщин. Не ответили на проводимую терапию 11% пациенток, у которых была отрицательная динамика в изучаемых областях скелета. На фоне проводимой терапии было отмечено повышение уровня маркера костеобразования КЩФ на 19,6% и снижение маркера костной резорбции СТХ на 16,7%. Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом стронция ранелата, отмечены у 9 (15%) пациенток, среди них диарея, судороги в ногах, мышечная боль, одышка и сухой кашель, тошнота, обострение язвенной болезни. Препарат был отменен лишь у 3 (5%) больных из-за НЯ.

Ключевые слова: остеопороз, лечение, стронция ранелат

Остеопороз (ОП) — одно из самых распространенных заболеваний, основным симптомом которого являются переломы. Хрупкость костей развивается вследствие как дисбаланса костного ремоделирования на клеточном уровне, что приводит к преобладанию костной резорбции над костеобразованием, так и увеличения скорости ремоделирования на тканевом уровне [17].

До настоящего времени для лечения ОП при-

менялись в основном препараты, ингибирующие костную резорбцию, в результате чего подавляется активность остеокластов с уменьшением полостей резорбции и снижается костный метаболизм. Однако препараты, подавляющие костное разрушение, не повышают существенно массу костной ткани, эквивалентом которой при денситометрических измерениях служит минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Увеличение МПКТ, обнаруживаемое при назначении антирезорбтивных препаратов, является результатом более полной вторичной минерализации [2, 3, 8]. Восстановление массы костной ткани и структуры кости не достигается при использовании только антирезорбтивных препаратов и требует присоединения анаболичес-

ких агентов [1, 7]. С этой точки зрения, большой интерес вызвали исследования, показавшие стимулирующее и антирезорбтивное действие на костную ткань солей стронция. С 1991 г. были начаты клинические исследования стронциевой соли ранеловой кислоты — стронция ранелата (СР). Международные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования эффективности стронция ранелата при постменопаузальном остеопорозе (ПМО) показали достоверное снижение риска как позвоночных, так и периферических переломов костей, существенное повышение МПКТ и уникальное разнонаправленное действие препарата на костный метаболизм [11, 12, 13, 14, 16]. Наша работа представляет первый опыт применения стронция ранелата (Бивалоса) в терапии ПМО в России.

Основной целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и переносимости препарата стронция ранелат (Бивалос) в одногодичном многоцентровом открытом исследовании у женщин с ПМО.

Материал и методы

Проведено многоцентровое открытое не сравнительное контролируемое клиническое исследование IV фазы в условиях, наиболее приближенных к реальной клинической практике. Для наблюдения были отобраны 60 жен. (по 20 чел. в каждом центре) в возрасте от 55 до 74 лет (ср. возраст $63,6 \pm 5,7$ лет) в постменопаузе. Все женщины соответствовали критериям включения: амбулаторные больные, продолжительность постменопаузы 2 года и более, МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4) по Т-критерию от -2,5 до -4,5 стандартных отклонений (СО), письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: вторичный ОП на фоне различных заболеваний, злокачественные новообразования в течение предшествующих 5 лет, некомпенсированные гипотиреоз и гипертиреоз, выраженные нарушения функции печени или почек, наличие более 3-х переломов позвонков во всем позвоночнике или более 1-го — в поясничном отделе, клинически значимые отклонения от нормы результатов клинического и биохимического анализов крови, снижение уровня 25(ОН)D ниже 15 нг/мл, сопутствующее лечение препаратами, способными повлиять на метаболизм костной ткани или минеральный обмен.

Все женщины принимали стронция ранелат (Бивалос) в виде саше по 2 г, растворяя порошок в 100 мл простой воды, на ночь ежедневно (через 2-3 часа после последнего приема пищи). Кроме того, на протяжении всего периода наблюдения пациентки получали ежедневно кальций 500 мг и витамин D 400 МЕ в виде одной жевательной таблетки Кальций Д3 Никомед.

В течение года было осуществлено 5 визитов (скрининг, включение, через 3, 6 и 12 мес.). На

визитах включения, 3 и 12 мес. проводилось исследование маркеров костного обмена — костной щелочной фосфатазы (КЩФ), остеокальцина (ОК) и С-телопептид (СТХ). Эти исследования были выполнены методом ИФА на диагностических наборах: КЩФ — BCM Diagnostics №8012, ОК — N-MID Osteocalcin (Nordic Bioscience) №434-3000, СТХ — Serum CrossLaps (Nordic Bioscience) #434-2000 в лаборатории ЭНЦ.

Денситометрия проводилась на скрининге и через 12 мес., с определением МПКТ L_1-L_4 , измеренной в передне-заднем направлении, шейки бедра (ШБ) и всей бедренной кости (общий показатель бедра = ОПБ). Денситометрическое исследование в ЭНЦ и ЦИТО проводили с помощью рентгеновского костного денситометра «Prodigy» (GE Lunar Corporation, США), в ИР — на аппарате «Hologic» 4500W. В связи с этим результаты денситометрии МПКТ (BMD) были стандартизированы с применением следующих формул:

- Для поясничного отдела позвоночника:
 $\text{МПКТ} = 1,0755 \times \text{МПКТ Hologic}$
 $\text{МПКТ} = 0,9522 \times \text{МПКТ Lunar}$
- Для общего показателя бедра:
 $\text{МПКТ} = 1,008 \times \text{МПКТ Hologic} + 0,006$
 $\text{МПКТ} = 0,979 \times \text{МПКТ Lunar} - 0,031$

На визите включения и через 12 мес. пациенткам проводили боковую рентгенографию поясничного (L_1-L_4) и грудного (T_4-T_{12}) отделов позвоночника с последующим морфометрическим анализом по методике Н. Genant [12] для выявления деформаций позвонков. Исследование выполнялось централизованно в ИР РАМН.

Оценка боли в спине осуществлялась по следующим параметрам: наибольшее число дней подряд с болью в спине и общее число дней с болью в спине за последние 3 мес.; сила боли в спине по 5-балльной шкале.

На протяжении всего периода наблюдения фиксировали нежелательные явления (НЯ), клинически значимые изменения жизненно важных показателей и результатов лабораторных тестов. На каждом визите проводились стандартные лабораторные тесты, которые включали общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. НЯ оценивали по степеням тяжести, связи с терапией исследуемым препаратом и соответствию критериям серьезного нежелательного явления (СНЯ), согласно общепринятым определениям.

Статистический анализ был проведен с использованием статистического пакета SAS[®] (версия 8.02, SAS Institute, США). Все статистические тесты выполняли для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости был выбран равным 0,05.

Результаты

В наблюдение в соответствии с протоколом было включено 60 пациенток, средний возраст которых составил $63,6 \pm 5,7$ лет (характеристика женщин

представлена в табл. 1). Среднее значение стандартизированной МПКТ L₁-L₄ при включении составило 0,746±0,64 г/см², а МПКТ ОПБ – 0,772±0,090 г/см². Результаты денситометрии показали, что средняя величина Т-критерия в L₁-L₄ соответствовала -3,1 ± 0,4 СО, при этом все пациентки в соответствии с критериями ВОЗ имели ОП.

Сопутствующие заболевания встречались у 97,0% пациенток, включенных в исследование. Наиболее часто пациентки страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 68,6%, пищеварительной системы – 68,3%, опорно-двигательного

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Характеристика	Среднее ± СО
Возраст, лет	63,6 ± 5,7
Длительность постменопаузального периода, лет	14,8 ± 6,7
Рост, см	158,6 ± 5,3
Вес, кг	65,5 ± 9,9
Индекс массы тела, кг/м ²	26,1 ± 3,9
МПКТ L1-L4 (стандартизированная), г/см ²	0,746±0,64
МПКТ ОПБ (стандартизированная), г/см ²	0,772±0,090
Кальций сыворотки крови, мМоль/л	2,4 ± 0,1
Фосфор сыворотки крови, мМоль/л	1,1 ± 0,16
Общая щелочная фосфатаза, МЕ/мл	185,3 ± 57,7
25 гидроксивитамин D, нг/мл	36,6 ± 36,3

аппарата (остеоартроз, остеохондроз, деформирующий спондилез) -51,7% пациенток. Все включенные в исследование женщины имели нормальные уровни кальция, фосфора и общей ЩФ в крови. В анамнезе у 10% пациенток имелись различные периферические переломы. Деформации позвонков выявлены у 52% пациенток при морфометрическом анализе рентгенограмм, при этом 28% женщин имели деформацию 1 позвонка, а у остальных 24% обследованных – 2-х или 3-х позвонков.

Оценка эффективности стронция ранелата для лечения ОП

Первичной целью нашего исследования была оценка влияния Бивалоса на МПКТ поясничных позвонков после 12-мес. курсалечения. Полученные результаты продемонстрировали статистически значимое увеличение МПКТ L₁-L₄ с 0,747 до 0,781 г/см² (табл. 2, рис. 1), что соответствовало приросту МПКТ на +4,67 (p<0,000001*). У 78% женщин прирост МПКТ составил более 2%, из них у 41% пациенток – более 6%, у 11% – прирост менее 2% и у 11% наблюдалась отрицательная динамика МПКТ. При анализе динамики МПКТ в подгруппе пациенток моложе 65 лет в сравнении с женщинами старше 65 лет различий в приросте МПКТ не было: +4,74% и 4,52% соответственно.

При оценке МПКТ ШБ и ОПБ (табл.2, рис 1) оказалось, что через год лечения МПКТ в среднем

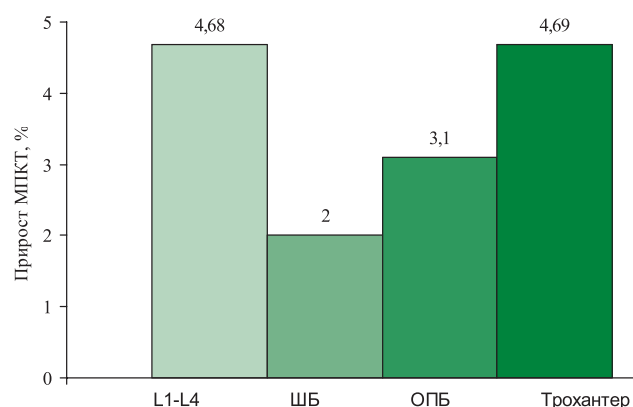
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МПКТ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТОМ

Показатель	0 мес (n=56)	12 мес (n=56)	Δ МПК, %	p
МПКТ L1-L4, г/см ²	0,747±0,059	0,781±0,066	+4,68±4,94	<0,000001
МПКТ ШБ, г/см ²	0,679±0,09	0,692±0,091	+2,0±4,29	<0,0021
МПКТ ОПБ, г/см ²	0,743±0,087	0,766±0,091	+3,1±3,34	<0,000001

Таблица 2

Рисунок 1

ДИНАМИКА МПКТ (%) В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ СКЕЛЕТА ЗА 12 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТОМ



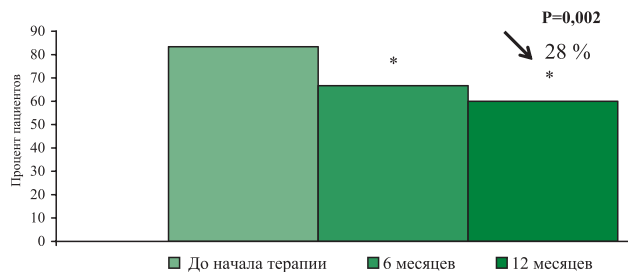
в этих областях достоверно увеличилась, и прирост ее составил 2% (p<0,0021) и 3,1% (p<0,00001) соответственно. Хотя в задачи исследования не входило измерение динамики МПКТ в большом вертеле, тем не менее в этом отделе также выявлено достоверное увеличение МПКТ (рис.1). Прирост МПКТ более 2% в ШБ и ОПБ наблюдался у 41% и 67% пациенток, более 3% – у 33% и 56% женщин соответственно. У 48% человек в ШБ и у 28% – в ОПБ отмечена стабилизация МПКТ (без динамики), и только у 11% и у 6% больных соответственно в этих же областях выявлена отрицательная динамика.

В течение всего периода наблюдения фиксировались переломы позвонков и периферические переломы. В ходе терапии у 2 пациенток были отмечены новые деформации позвонков при морфометрии рентгенограмм через 12 мес. Что касается периферических переломов, то у одной пациентки был перелом костей левого предплечья, а у другой пациентки – перелом дистального метафиза правой лучевой кости. Оба перелома произошли примерно через 9 мес. после начала терапии.

За время лечения Бивалосом не было отмечено статистически значимых изменений роста пациенток.

Анализ анкеты по оценке боли в спине выявил следующую динамику рассматриваемых показателей: средняя сила боли после 52 нед. терапии статистически достоверно снизилась по сравнению с ситуацией до начала терапии (p<0,001). На 28% уменьшилось количество пациенток с болью в спине (рис.2).

ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ПАЦИЕНТОК С БОЛЬЮ В СПИНЕ (%) НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТОМ



Определение маркеров костного ремоделирования продемонстрировало влияние стронция ранелата на костный метаболизм. По нашим данным, уровень ОК через 3 и 12 мес. не претерпел значимых изменений, в то время как активность КЩФ после первых 13 нед. терапии статистически достоверно увеличилась с $24,0 \pm 7,7$ нг/мл до $28,7 \pm 11,0$ нг/мл (на 19,6%, $p < 0,0001$). В последующий период значение параметра снизилось, но все равно оставалось больше исходного значения до начала терапии. СТХ статистически достоверно снизился с $0,42 \pm 0,23$ нг/мл до $0,36 \pm 0,21$ нг/мл (16,7%, $p < 0,0001$) после 52 нед. терапии Бивалосом.

Безопасность терапии исследуемым препаратом оценивалась на данных всех 60 (100%) пациенток, включенных в наблюдение. Фиксировались все нежелательные явления (НЯ), которые произошли у участниц исследования. Никаких серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в ходе терапии отмечено не было ни у одной из женщин. В общей сложности те или иные НЯ были внесены в карты индивидуального наблюдения 30 пациенток (50%). У 9 пациенток (15,0%) наблюдались такие НЯ, которые были связаны с приемом исследуемого препарата. В табл. 3 приведен перечень данных НЯ.

ТАБЛИЦА 3
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА

Нежелательные явления	Кол-во пациенток	%
Диарея	3	5,0
Судороги в ногах	2	3,33
Боли в мышцах	1	1,67
Одышка, сухой кашель	1	1,67
Тошнота	1	1,67
Обострение язвенной болезни	1	1,67

Из 60 человек — 56 (93,0%) завершили исследование согласно протоколу, 4 пациентки (7%) досрочно прекратили участие в исследовании, из них по причине НЯ — 3 (5%) женщины, и 1 пациентка изменила место жительства. Причинами выхода из исследования явились следующие НЯ, связанные с исследуемым препаратом: рецидивирующий сухой кашель, тошнота и диарея, протекавшая с гриппоподобным синдромом.

Через 12 мес. лечения проходила оценка эффективности и переносимости терапии Бивалосом. Суммарная субъективная оценка эффективности терапии препаратом Бивалос пациентками и врачами представлена на рис. 3 и 4. Субъективная оценка эффективности терапии врачами (68,3%) и пациентками почти совпадают (60%) по шкале «хорошая». Такие же показатели по переносимости: — врачи в 70% случаев оценили ее как очень хорошую, еще в 21,7% случаев как хорошую и только 6,7% как плохую. Пациенты оценили ее в 66,7% случаев как очень хорошую, еще в 23,3% случаев как хорошую, в 1,7% случаев как удовлетворительную и в 6,7% случаев как плохую.

РИСУНОК 3
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМИ

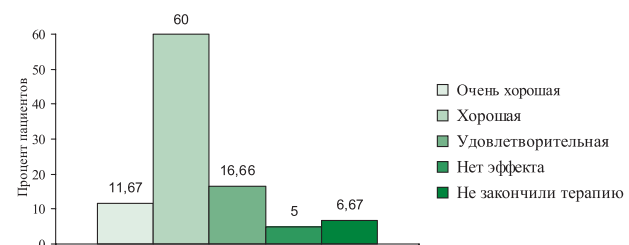
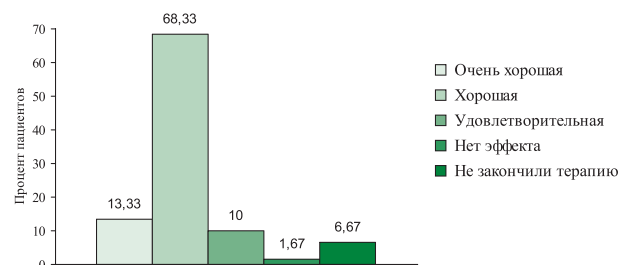


РИСУНОК 4
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ВРАЧАМИ



Обсуждение

В наше наблюдение были включены 60 женщин, при этом данная когорта являлась типичной популяцией пациенток с ПМО, из которых 52% имели предшествующие деформации тел позвонков и следовательно — высокий риск повторных переломов. Всем женщинам была показана активная антиостеопоротическая терапия.

В результате проведенной работы мы получили данные по динамике МПКТ позвонков через год лечения Бивалосом, аналогичные тем, которые были продемонстрированы в международных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях STRATOS [10], SOTI [11], TROPPOS [14], где за первый год лечения отмечено увеличение МПКТ в L_1-L_4 на 4-5%, а в течение 3-х лет исследования ежегодный прирост МПКТ в этой области составлял 4%. Наши данные по динамике МПКТ на фоне лечения стронция ранелатом в различных отделах бедренной кости также согласуются с результатами исследования TROPPOS [14], где за первый год лече-

ния МПКТ увеличилась на 3%, а в течение 3-х лет исследования ежегодный прирост МПКТ составил 2%.

Наше исследование не было сравнительным и плацебо-контролируемым, поэтому мы не могли оценить влияние Бивалоса на снижение риска позвоночных и внепозвоночных переломов. Кроме того, количество пролеченных больных и период лечения были малы для оценки профилактики переломов. Однако полученное в большинстве случаев существенное повышение МПКТ во всех измеряемых отделах скелета за 1 год лечения позволяет ожидать и антипереломную активность препарата. Согласно исследованиям О. Bruyere и соавт. [4,5], имеется тесная связь между повышением МПКТ в ШБ и ОПБ и снижением риска позвоночных переломов на фоне терапии Бивалосом. Так например, каждое повышение МПКТ ШБ и ОПБ на 1% снижает риск развития перелома позвонка на 3% и 2% соответственно (клинического перелома на 5% и 4% соответственно) через 3 года лечения.

Стронций ранелат также продемонстрировал положительное влияние на болевой синдром: он снизил интенсивность боли в спине, под его влиянием уменьшилось количество больных, предъявляющих жалобы на боль, на 28%. Наши данные вполне сопоставимы с результатами больших плацебо-контролируемых исследований [9], где показано статистически значимое долгосрочное влияние терапии Бивалосом на боль в спине: после 1 года лечения в группе терапии было меньше пациентов с болью в спине на 31% в сравнении с группой плацебо, через 3 года лечения — на 30%, и через 4 года — на 28%.

Изучению биохимических маркеров костного метаболизма придается больше значение, так как они являются суррогатными признаками эффективности лечения: исследование в динамике маркеров костеобразования и костной резорбции при лечении ОП позволяет в более ранние сроки, чем измерение динамики МПКТ и оценка частоты переломов костей, определить отвечаемость пациентов на лечение. Изучение влияния стронция ранелата на костный метаболизм представляет значительный интерес. Как в экспериментальных работах на культуре ткани и клеточных линиях [6,9,15], так и в клинических исследованиях [10,11,12,14] был доказан уникальный механизм действия Бивалоса: стимуляция костеобразования и подавление резорбции костной ткани. Причем, если паратгормон повышает костеобразование в 2-3 раза, увеличивая при этом и костную резорбцию [1], а бисфосфонаты подавляют последнюю на 60-80% [2], то Бивалос

оказывает более физиологическое действие, повышая костеобразование на 20-24% и снижая резорбцию кости на 8-15% [10,11,13,15]. В нашем исследовании оценивались два маркера костеобразования (ОК и КЩФ) и один показатель скорости резорбции костной ткани (СТХ). Наши результаты полностью соответствуют полученным в предшествующих клинических исследованиях. Так, в исследовании STRATOS [10] КЩФ увеличилась во всех группах лечения в сравнении с плацебо, оставаясь повышенной на 11% к 24 месяцу терапии, однако не было значимых изменений в уровнях ОК и проколлагена. Экскреция N-терминального телопептида коллагена I типа (NTX) с мочой (маркера костной резорбции) в этом исследовании достоверно уменьшилась: максимальное снижение (на 20,2%) наблюдалось через 6 месяцев от начала лечения, а к 24 месяцу это снижение составляло 8,6%, что достоверно отличалось от группы плацебо, где отмечено повышение NTX от исходного уровня на 1,5%. В другом исследовании (SOTI) у пациенток, получавших стронция ранелат, уже через 3 месяца терапии наблюдалось достоверное снижение СТХ на 12,2%, но к 12 месяцу отмечено возвращение его уровня к базальным значениям. Тем не менее он был ниже, чем в группе плацебо.

Вопросы переносимости и безопасности нового препарата являются одними из важнейших, наряду с эффективностью лечения. Наши данные по переносимости и безопасности Бивалоса не противоречат результатам многоцентровых исследований, охвативших в общей сложности около 7000 пациенток [11,14]. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, диарея и головная боль. Указанные нежелательные эффекты в целом были характерны для начальной стадии лечения препаратом и в дальнейшем проходили. Через 4 года терапии было установлено, что расстройства нервной системы (снижение памяти, судороги) несколько чаще отмечались в группе больных, получивших стронция ранелат, по сравнению с группой плацебо [14].

Заключение

Лечение стронция ранелатом в течение года достоверно повышает МПКТ позвоночника и проксимального отдела бедра, обладает двойным механизмом действия — снижает костную резорбцию и повышает костеобразование, уменьшает боль в спине. Препарат хорошо переносится, частота НЯ, связанных с его приемом, не превышает 15%, а отмена препарата была лишь в 5% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnaud C.D., Zanchetta J.R. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New Eng. J. Med.*, 2001, 344, 1434-1441.
2. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1996, 348, 1535-1541.
3. Boivin G.Y., Chavassieux P.M., Sandora A.C. et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone*, 2000, 27, 687-694.
4. Bruyere O., Delmas P.D., Devogelaer J-P. et al. Relations between increase in femoral neck bone mineral density and decrease in hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate. *Osteoporosis Int.*, 2006, 17(suppl. 1), 96. Abstr. 6th Europ. Congr. on Clin. and Econom. Aspects Osteopor. and Osteoarthr. – ECCEO 6, 15-18 March 2006, Vienna, Austria.
5. Bruyere O., Roux C., Cannata J.B., et al. Associations between increase in bone mineral density and decrease in clinical vertebral fracture incidence during a treatment with strontium ranelate. *Osteoporosis Int.*, 2006, 17, (suppl. 1.), 8.
6. Buechler 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, 176-179.
7. Chavassieux P.M., Arlot M.E., Reda C. et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J. Clin. Investig.*, 1997, 100, 1475-1480.
8. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treatment with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*, 1999, 282, 637-645.
9. Merie P.J. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporosis Int.*, 2003, 14, S9-S12.
10. 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. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2002, 87, 2060-2066.
11. 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. *New Engl. J. Med.*, 2004, 350, 459-468.
12. Meunier P.J., Arlot M.E., Roux C. et al. How to rebalance bone turnover in favor of formation. *Osteoporosis Int.*, 2006, 17(suppl. 1), 114.
13. Register JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporosis Int.*, 2003, 14, (suppl. 3), S56-S65.
14. Register 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. Endocrin. Metabol.*, 2005, 90, 2816-2822.
15. Register J.Y., Sarlet N., Lejeune E. et al. Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. *J. Curr. Osteoporosis Rep.*, 2005, 1, 30-34.
16. Roux C., Register J.Y., Fechtenbaum J. et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J. Bone Miner. Res.*, 2006, Online published January, 22.
17. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*, 2002, 359, 1841-1850.

Поступила 08.04.08

Abstract

N.V. Toroptsova, O.A. Nikitinskaya, T.A. Korotkova, N.V. Demin, A.V. Smirnov, L.I. Benevolenskaya, L.Y. Rozinskaya, S.S. Rodionova

Strontium ranelate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: results of administration in clinical practice

Strontium ranelate (Bivalos) is a new drug with dual mechanism of action for the treatment of postmenopausal osteoporosis (OP)

Objective. To assess efficacy and tolerability of bivalos in women with postmenopausal osteoporosis in a one year multicentre open study.

Material and methods. 60 postmenopausal women (mean age $63,6 \pm 5,7$ years) with spine OP (mean T-criterion $-3,1 \pm 0,4$ SD) received strontium ranelate 2 g/day during a year. 5 visits were performed (scrining, inclusion, 3, 6 and 12 months). Markers of bone metabolism were evaluated at inclusion, 3 and 12 months. Densitometry was performed at scrining and after 12 months. At all visits pain in spine was assessed with a 5 point scale and adverse events were recorded.

Results. BMD increase in lumbar spine was +4,68%, in femur neck - +2% and in general femur value — +3,1% after 12 months of treatment ($p < 0,01$) in comparison with baseline level. Among pt completed the treatment BMD increase in spine above 2% was achieved in 78% of pt. In 41% from them it exceed 6%. BMD increase in femur neck above 2% was achieved in 41% and in general femur value — in 67% of pts. 11% of pts showed deterioration in studied skeleton regions and did not respond to the therapy. During the treatment osteogenesis marker increased by 19,6% and bone resorption marker decreased by 16,7%. Adverse events related to strontium ranelate administration appeared in 9 (15%) pts including diarrhea, leg spasms, myalgia, shortness of breath and dry cough, nausea, gastric ulcer exacerbation. The drug was withdrawn due to adverse events in only 3 (5%).

Key words: *osteoporosis, treatment, strontium ranelate*