

нием концентрации гликогена в печени у этих животных. Механизм таких изменений остается неясным. Можно предполагать, что увеличение скорости образования лактата *in vitro*, которое в данном случае свидетельствует в сущности о повышении активности фосфоорилазы [4], обусловлено прева-лированием действия контринсулярных гормонов (адреналина и глюкагона). Однако при изучаемом экспериментальном воздействии активация фер-мента не сопровождается реальным распадом гли-когена *in vivo*, так как повышенный глюконеогенез обеспечивает поддержание достаточно высокой продукции фосфорных эфиров гексоз. Через 48 ч после купирования последней комы у крыс, пере-несших серию ком (5-я группа), также проявилось некоторое увеличение интенсивности азотистого обмена. Признаки усиления катаболизма азотсо-держащих соединений у этих животных представ-ляются особенно явными в сравнении с животны-ми, обследованными в период реституции после первой ГГК. По-видимому, усиление катаболизма белков при многократно повторяющейся инсули-новой гипогликемии является достаточно стойким. Стабильное усиление катаболизма аминокислот, интенсивное использование их для глюконеогенеза может в конечном счете нарушать субстратное обеспечение протеиносинтеза.

#### Выводы

1. Однократное введение высокой дозы инсули-на вызывает метаболические изменения, связан-ные преимущественно с анаболическими эффекта-ми гормона.

2. Серия повторяющихся гипогликемических состояний приводит к развитию выраженных не-благоприятных изменений обмена, увеличению распада белков и аминокислот и активации глюк-онеогенеза. Эти изменения обусловлены неодно-кратной стимуляцией контринсулярного аппарата.

3. Инсулиновая гипогликемия, неоднократно развивающаяся при сахарном диабете, является

фактором, усугубляющим нарушения обмена, ха-рактерные для данного заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В., Рыжкова С. Г. // Пробл. эндокринол. — 1995. — Т. 41, № 3. — С. 4—7.
2. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В. В. Меньшикова. — М., 1987.
3. Методы биохимических исследований: Липидный и энер-гетический обмен / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л., 1982.
4. Панин Л. Е., Третьякова Т. А., Русских Г. С., Войцеховская Е. Э. // Вопр. мед. химии. — 1982. — Т. 28, № 2. — С. 26—30.
5. Телушкин П. К., Ноздрачев А. Д. // Успехи физиол. наук. — 1999. — Т. 30, № 4. — С. 14—27.
6. Телушкин П. К., Ноздрачев А. Д., Помапов П. П. // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 43—45.
7. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. — София, 1961.
8. Adkins A., Basu R., Persson M. et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2213—2220.
9. Amiel S. A. // Horm. Res. — 1996. — Vol. 45. — P. 285—290.
10. Charlton M., Nair K. S. // J. Nutr. — 1998. — Vol. 128. — P. 323—327.
11. Cryer P. E., Davis S. N., Shamoon H. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 1902—1912.
12. Edgerton D. S., Cardin S., Pan C. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 3151—3162.
13. Ferre P., Foretz M., Azzout-Marniche D. et al. // Biochem. Soc. Trans. — 2001. — Vol. 29. — P. 547—552.
14. Gastaldelli A., Toschi E., Pettiti M. et al. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 1807—1812.
15. Horber F. F., Haymond M. W. // J. Clin. Invest. — 1990. — Vol. 86. — P. 265—272.
16. Inouye K., Shum K., Chan O. et al. // Am. J. Physiol. Endocri- nol. Metab. — 2002. — Vol. 282. — P. 1369—1379.
17. Kohli C., Ravel D., Girard J., Pegorier J.-P. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2363—2368.
18. Nissim I., Brosnan M., Yudkoff M. et al. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 28958—28965.
19. Roden M., Stingl H., Chandramouli V. et al. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49. — P. 701—707.
20. Staehr P., Hother-Nielsen O., Landau B. R. et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 260—267.
21. Timothy G. R. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 25, N 4. — P. 847—867.
22. Watford M. // FASEB J. — 1993. — Vol. 7. — P. 1468—1474.

Поступила 26.12.05

#### ◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.71-007.234:618.173]-08

Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая, А. В. Беляева, Г. А. Мельниченко

### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА: СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ ("БИВАЛОС")

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Скелет взрослого человека в репродуктивном периоде достаточно легок для активных передви-жений и достаточно прочен, чтобы не допустить переломов. С возрастом, особенно после менопау-зы, у женщин костная масса уменьшается и риск переломов увеличивается. С увеличением продол-

жительности жизни населения наблюдается увели-чение частоты переломов бедра на 1—3% в год — наиболее серьезного, фатального последствия ост-еопороза [17]. Переломы позвонков, встречаю-щиеся у каждой третьей женщины в возрасте 60—75 лет, приводят к острой и хронической боли в

спине, деформациям позвонков и резко снижают качество жизни [35]. Снижение высоты тела одного позвонка является предиктором новых переломов тел позвонков даже в течение одного года, а также отрицательным прогностическим фактором возникновения внепозвоночных переломов [23, 35]. Хрупкость костей, которой характеризуется постменопаузальный остеопороз, 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 [48]. Антирезорбтивная терапия уменьшает скорость костного ремоделирования и частоту переломов. Однако препараты, подавляющие костную резорбцию, не повышают существенно массу костной ткани, эквивалентом которой при денситометрических измерениях служит минеральная плотность кости (МПК). Увеличение МПК, обнаруживаемое при назначении антирезорбтивных препаратов, является результатом более полной вторичной минерализации существующей (хотя и уменьшенной) массы костной ткани [5, 9, 13, 20]. Восстановление массы костной ткани и структуры кости не достигается при использовании только антирезорбтивных препаратов и требует использования анаболических агентов [4, 14]. С этой точки зрения большой интерес вызвали исследования, показавшие костестимулирующее и антирезорбтивное действие солей стронция на костную ткань. Для клинического применения была выбрана стронциевая соль ранеликовой кислоты — стронция ранелат (СР). Клинические исследования по влиянию СР на костную ткань были начаты в 1991 г. В сентябре 2004 г. препарат под названием "Протелос" был зарегистрирован в Европе, а 30 марта 2005 г. СР прошел регистрацию в России под коммерческим названием "Бивалос".

### Химическая структура и фармакокинетика

Стронций, двухвалентный катион с мол. массой 87,62 Д, занимает 15-е место по частоте встречаемости в земной коре. В морской воде его концентрация достигает 8 мг/л, а в пресной — от 0,021 до 0,375 мг/л. В таких продуктах питания, как крупы, хлеб и морепродукты, его концентрация может достигать 25 мг/кг [15]. Так же как и кальций, стронций является элементом четвертой группы периодической системы элементов, но находится в следующем периоде и имеет больший радиус атома.

Суточное потребление стронция обычно составляет 0,023—0,046 ммоль (2—4 мг) [27]. В минимальном количестве стронций абсорбируется кожей и легкими [15]. Свободный, т. е. не связанный с белком стронций, выводится почками и в меньшей степени — через желудочно-кишечный тракт и с потом, хотя некоторое количество остается в костях и совсем немного — в мягких тканях [15, 27]. Кишечная абсорбция стронция, принятого натощак, составляет 25—30%, однако присутствие кальция снижает всасывание стронция более чем в полнину [27]. Всасывание стронция обусловлено как

пассивной диффузией, так и активным транспортом, причем используются те же переносчики, что и для кальция. Поэтому всасывание стронция зависит от витамина D и снижается с возрастом, а также при содержании в пище хелатирующих агентов, кальция и фосфора.

Концентрация стронция в плазме в норме составляет от 0,11 до 0,31 мкмоль/л. Рост концентрации стронция после перорального приема стронцийсодержащих препаратов не сказывается на концентрации кальция во внеклеточной жидкости, но внутривенное введение фармакологических доз стронция приводит к временному падению уровня паратиреоидного гормона и вслед за ним кальция в крови [27]. Поскольку стронций близок по физико-химическим свойствам к кальцию, он преимущественно накапливается в скелете, так что доля стронция в костной ткани превышает 99% от общего количества его в организме [15]. В случае приема препаратов стронция его накопление в скелете прямо пропорционально уровню в плазме, хотя также зависит от длительности приема, пола и области скелета и преимущественно происходит в трабекулярной быстро обновляющейся кости [8, 15]. В отсутствие дополнительного приема стронция следовые количества этого элемента можно зарегистрировать в равной степени как в давно минерализованных участках кости, так и в новой ремоделированной ткани [8].

Так же как и кальций, выводится стронций преимущественно почками, частично реабсорбируясь в почечных канальцах. Однако реабсорбция стронция происходит в гораздо меньшей степени, чем кальция, что приводит к более быстрому выведению стронция с мочой [15]. Период полужизни в плазме крови составляет 62 ч, а максимальная концентрация достигается через 15 дней. После прекращения приема стронцийсодержащих препаратов его уровень в сыворотке быстро снижается, а степень повышения его в плазме крови дозозависима.

Теоретический расчет элиминации стронция из костной ткани показал, что первая быстрая фаза выведения (период полувыведения 41 день) сменяется фазой медленного выведения с периодом полувыведения 3 года [27]. Наличие второй фазы может быть следствием медленного выведения стронция, включенного в старые кристаллы. Во второй фазе выведение стронция стимулируется витамином D и подавляется бисфосфонатами [15]. В исследовании на обезьянах уже через 6 нед после прекращения приема СР в дозе до 750 мг/кг/сут в течение 13 нед содержание стронция в костной ткани уменьшилось более, чем в 2 раза [8]. СР, применяемый в медицинских целях, содержит 2 атома стабильного стронция, связанных с органической (ранеликовой) кислотой. Это вещество было выбрано из более чем 20 различных солей стронция, поскольку оно обеспечивает хорошую биодоступность стронция, переносимость в отношении возможного побочного влияния на желудочно-кишечный тракт и к тому же характеризуется высоким соотношением между стронцием и органической частью молекулы.

### Экспериментальные доказательства положительного влияния СР на кость

СР способен стимулировать костеобразование и наряду с этим уменьшать костную резорбцию, что было показано в экспериментах на клеточных культурах и у животных [12, 13, 25, 27]. СР на уровне базисной многоклеточной единицы улучшает баланс между процессами костеобразования и костной резорбции, а также стимулирует субпериостальное костеобразование [28, 49]. Способность СР оказывать разнонаправленное действие на процессы костеобразования и резорбции была подтверждена в доклинических продолжительных исследованиях на грызунах и обезьянах. Результаты этих работ свидетельствуют, что под влиянием СР повышается масса как трабекулярной, так и кортикальной кости, объем костной ткани, что приводит к улучшению биомеханических свойств кости [28, 39]. В низких дозах стронций уменьшает костную резорбцию и увеличивает костеобразование, увеличивая МПК без признаков нарушения костной минерализации, а также повышает прочность кости, что доказано в исследованиях у здоровых грызунов и приматов [1–3, 12, 21, 25]. Однако при приеме СР в высоких дозах у грызунов, особенно у животных, не получающих достаточного количества кальция с пищей, наблюдали развитие рахита и нарушения костной минерализации [44, 50]. Использование низких доз СР на моделях остеопении у животных (на крысах с удаленными яичниками, на животных в состоянии иммобилизации) показало эффективность препарата как для предотвращения потери кости, так и для восстановления утраченной костной ткани [24, 26, 27, 33]. В этих исследованиях не было выявлено отрицательного влияния низких доз СР на минерализацию, однако у крыс с хронической почечной недостаточностью были обнаружены признаки остеомалиции, что, возможно, было связано с накоплением стронция и задержкой его утилизации [47]. У небольшого количества пациентов с хронической почечной недостаточностью, главным образом из развивающихся стран, также была выявлена остеомалиция, которая ассоциировалась с высоким содержанием стронция в костях, что, вероятно, связано с недостаточно хорошо контролируемым диализом и/или высоким содержанием стронция в продуктах питания [19, 47]. Необходимо отметить, что эти пациенты не принимали дополнительно препараты стронция.

### Дизайн основных исследований по применению СР у пациенток с постменопаузальным остеопорозом

STRATOS (Strontium Ranelat for Treatment of Osteoporosis) — II фаза исследований — установление оптимально эффективной дозы. Первичная цель — динамика МПК поясничных позвонков. Вторичные цели: оценка динамики маркеров костного обмена, выявление новых деформаций тел позвонков через 1 и 2 года лечения, оценка безопас-



Рис. 1. Дизайн фазы III клинических испытаний СР.

ности терапии [29]. В исследование было включено 353 пациентки с постменопаузальным остеопорозом (ПМО), которые были разделены на 4 группы: 91 женщина получала плацебо, 85 — СР в дозе 0,5 г; 90 — в дозе 1,0 г и 87 женщин — в дозе 2,0 г. Препарат или плацебо назначали ежедневно в течение 2 лет. Базальные средние показатели МПК в поясничных позвонках по T-критерию в исследуемых группах колебались от  $-3,8SD$  до  $-3,97SD$ . При проведении рентгеноморфометрии грудных и поясничных позвонков количество переломов тел позвонков на одну пациентку составило в среднем 2,5–2,9.

SOTI и TROPOS — эта широкомасштабная программа клинических испытаний состояла из пилотного исследования FIRST (Fracture International Run-in for Strontium Trial), за которым следовали 2 основных клинических исследования: SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) и TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis; рис. 1) [30]. Основным статистическим анализом для этих двух исследований проводили через 3 года. К настоящему времени закончены 5-летние испытания СР для лечения ПМО, проведен статистический анализ и готовятся публикации. В программе испытаний препарата участвовали 75 центров в 12 странах мира.

Целью пилотного исследования (FIRST) были нормализация уровня кальция и витамина D, а также отбор пациентов для 2 основных клинических исследований. В исследование включали женщин в менопаузе с тяжелым остеопорозом и высоким риском переломов, которые были в состоянии понять цели и план исследования и предполагаемая продолжительность жизни которых была более 4 лет. Всего в исследование вошло 9196 пациенток (средний возраст 74 года). У всех женщин был определен уровень витамина D и кальция в крови и оценено потребление кальция с продуктами питания с помощью стандартизированной анкеты, чтобы в соответствии с результатами назначить необходимые добавки кальция и витамина D (500 или 1000 мг кальция и 400 или 800 МЕ витамина D). Указанная терапия продолжалась в течение последующих исследований [30].

SOTI и TROPOS — проспективные двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, запланированные на 5 лет.

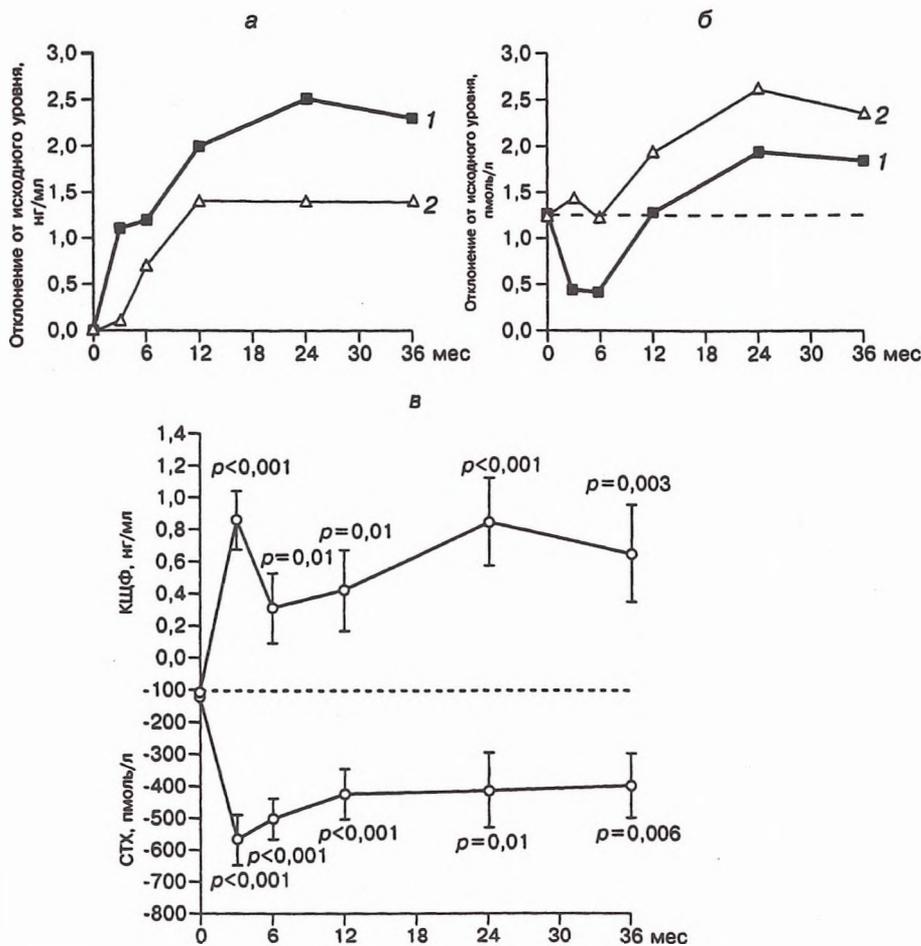


Рис. 2. Изменения уровней биохимических маркеров костного метаболизма под влиянием СР.

а — КЩФ, б — СТХ, в — разница в ходе исследования между группами. Здесь и на рис. 3: 1 — СР, 2 — плацебо.

Основной целью исследования SOTI было продемонстрировать эффективность СР в дозе 2 г/сут для профилактики позвоночных переломов. Вторичные цели включали оценку риска возникновения внепозвоночных переломов, клинически проявляющихся позвоночных переломов, динамику роста, МПК позвонков и бедренной кости. К вторичным целям исследования также относили изучение динамики биохимических костных маркеров: костной щелочной фосфатазы (КЩФ) в крови, N-телопептида (NTX) в моче и С-телопептида в крови (СТХ). Предполагали оценить качество жизни по опросникам SF-36 и Qualiost®, клинический и биологический профиль переносимости и безопасность, динамику ЭКГ и липидов, провести фармакоэкономическое исследование.

Всего в исследование было включено 1649 женщин в менопаузе (50 лет и старше, средний возраст 69,3 года) с МПК поясничных позвонков  $\leq 0,840$  г/см<sup>2</sup> (Hologic), имевших 1 или более перенесенных остеопоретических переломов позвоночника [31]. Проанализированы результаты лечения 1442 женщины (из группы лечения у 719, группы плацебо — у 723).

В исследовании SOTI после 4 лет лечения половина пациенток, получавших лечение СР, стала

принимать плацебо для того, чтобы оценить эффект окончательной терапии, а пациентки из группы плацебо стали принимать СР (см. рис. 1).

Первичной целью исследования TROPOS являлось изучение влияния СР на возникновение новых периферических переломов в сравнении с плацебо. Вторичные цели: переломы бедренной кости, "большие" внепозвоночные переломы, клинические позвоночные переломы, новые и ухудшение имевшихся переломов тел позвонков, любые остеопоретические переломы, рост, динамика МПК проксимальных отделов бедра, костных маркеров: КЩФ, NTX, кальцийрегулирующих гормонов: PTH, 25-OHD3, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D3, кальцитонина. Также изучали влияние СР на качество жизни (SF-36), клиническую и биологическую переносимость, ЭКГ и липиды (подисследование), фармакоэкономическую эффективность.

Критериями включения в исследование были: женщины старше 74 лет или женщины старше 70 лет + 1 дополнительный фактор риска для переломов; МПК шейки бедра  $< 0,600$  г/см<sup>2</sup> (Hologic) или Т-критерий  $\leq -2,5$  SD [30, 42].

В исследование TROPOS включили 5091 женщину, наблюдали в динамике 4932 пациентки (2479 из группы лечения и 2453 из группы плацебо), полностью завершили исследование 3320 женщин (1687 женщин, пролеченных СР, и 1633 в группе плацебо) (см. рис. 1). Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 76,7 года.

#### Влияние терапии СР на биохимические маркеры костного метаболизма и показатели фосфорно-кальциевого обмена

Как указывалось выше, СР оказывает разнонаправленное действие на процессы костеобразования (стимуляция) и костной резорбции (подавление). В клинической практике этот эффект может быть оценен по динамике уровней костных маркеров в крови и моче, а также на основании гистоморфологических исследований биоптатов из крыла подвздошной кости.

В исследовании STRATOS [29] КЩФ у больных увеличилась во всех группах лечения в сравнении с плацебо, оставаясь повышенной на 11% к 24 мес в группе пациенток, принимавших СР в дозе 2,0 г, однако не было значимых изменений в уровнях остеокальцина и проколлагена. Экскреция NTX (маркера костной резорбции) с мочой достоверно

уменьшилась в дозозависимом режиме, максимальное снижение наблюдалось при приеме СР в дозе 2,0 г — на 20,2% через 6 мес, к 24 мес снижение NTX составляло 8,6%, что достоверно отличалось от группы плацебо, где отмечено повышение NTX от исходного уровня на 1,5%.

В исследовании SOTI у пациенток, получавших СР, уже через 3 мес терапии наблюдали достоверное снижение СТХ в крови на 12,2%, однако к 12 мес было отмечено возвращение его уровня к базальным значениям, но тем не менее он был ниже, чем в группе плацебо, к 36 мес. КЩФ достоверно повысилась через 3 мес (на 8,1%), достигнув максимума к 24 мес (рис. 2) [31].

В исследовании TROPPOS на протяжении всего исследования, начиная с 3 мес, в группе СР содержание КЩФ было выше, а NTX — достоверно ниже, чем у пациенток группы плацебо [42].

Таким образом, во всех клинических исследованиях наблюдается небольшое, но достоверное повышение КЩФ, что свидетельствует о стимуляции костеобразования на фоне терапии СР, и одновременное снижение СТХ и NTX, указывающее на снижение костной резорбции, что подтверждает уникальное разнонаправленное действие СР на костное ремоделирование. Известно, что большинство антирезорбтивных препаратов предотвращает разрушение кости путем снижения скорости костного ремоделирования, что проявляется снижением маркеров костной резорбции (более 50% у бисфосфонатов и около 30% у ралоксифена) и костеобразования (около 50% у бисфосфонатов и на 20% у ралоксифена) [18]. Применение паратиреоидного гормона существенно увеличивает как маркеры костной резорбции, так и маркеры костеобразования [22, 34]. Механизм действия СР, очевидно, отличается от упомянутых препаратов, так как наряду со снижением маркеров костной резорбции наблюдается повышение маркеров костеобразования [42], причем степень изменения исследуемых показателей для СР значительно ниже, чем для антирезорбтивных препаратов или для препаратов, стимулирующих костеобразование.

Недавно опубликованы результаты гистоморфометрического анализа 136 костных биопсий за 5 лет лечения пациенток из трех вышеупомянутых исследований: 49 пациенток из группы лечения и 89 пациенток из групп плацебо [32]. Был подтвержден стимулирующий эффект СР на костеобразование: увеличение остеобластических поверхностей на 38% при терапии СР в сравнении с плацебо ( $p = 0,047$ ), большая скорость минерализации как в трабекулярной (на 8%;  $p = 0,008$ ), так и в кортикальной кости (на 11%;  $p = 0,033$ ). Влияние на костную резорбцию заключалось в тенденции к снижению эндостеальных эрозированных поверхностей, трабекулярных остеокластических поверхностей и количества остеокластов (на 14, 9 и 9% соответственно). Эти данные согласуются с результатами вышеуказанных исследований биохимических маркеров костного метаболизма.

В исследованиях STRATOS, SOTI и TROPPOS оценивали действие СР на уровни кальция, фосфора и кальцийрегулирующих гормонов. В исследовании STRATOS выявлено, что уровень кальция в

крови дозозависимо уменьшался, но не более чем на 2% в группе лечения СР в дозе 2,0 г/сут. Уровни РТН, 25-ОНДЗ, 1,25-ОН<sub>2</sub>ДЗ не изменялись, не было выявлено влияния СР на гидроксирование витамина D [29]. По данным исследования SOTI выявлены различия в динамике уровня кальция между группой СР и группой плацебо (доверительный интервал — ДИ -0,08—0,05), фосфора (ДИ от +0,08 до +0,12 ммоль/л) и в уровне РТН:  $-3,4 \pm 10,7$  пг/мл в группе СР и  $-1,3 \pm 15,8$  пг/мл в группе плацебо [31]. В исследовании TROPPOS подтверждено снижение уровня кальция в группе СР (с 2,39 до 2,33 ммоль/л). Обнаружены также незначительное повышение уровня фосфора (с 1,22 до 1,32 ммоль/л) и снижение РТН (с 33,24 до 29,81 пг/мл) [41]. Исследуемые показатели изменялись в пределах нормальных значений и не влияли на степень минерализации кости. Но эти результаты свидетельствуют о необходимости приема солей кальция и витамина D при лечении СР. Ни в одном из исследований не выявлено динамики содержания кальцитонина, 25-ОНДЗ или 1,25-(ОН)<sub>2</sub>ДЗ в крови.

#### Динамика МПК при лечении СР

Минимальная терапевтическая доза СР 1 г/сут приводит к достоверному увеличению МПК поясничных позвонков на 5,53%, шейки бедра на 2,46% и всего бедра на 3,21% через год лечения [38]. Прием СР в дозе 2 г/сут приводил к достоверному увеличению МПК поясничных позвонков на 7,3% за год.

В исследовании STRATOS при анализе динамики МПК учитывали влияние отложения стронция в кости на истинный прирост МПК. Необходимо сделать поправку на разницу в атомном номере стронция ( $Z = 38$ ) и кальция ( $Z = 20$ ). При измерении МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) атомы стронция поглощают рентгеновские лучи более сильно, чем атомы кальция. Когда стандартная программа DXA рассчитывает МПК, возникает ошибка за счет содержания стронция в костях. Данный феномен обнаружили P. Nielsen и соавт. [36]. По результатам ряда экспериментов был сделан вывод, что один поправочный коэффициент (1% молярной фракции стронция приводит к 10% преувеличению МПК) может быть использован для всех денсито-

Таблица 1  
Ежегодная динамика скорректированной МПК в зависимости от дозы СР (STRATOS [29])

Показатель	Плацебо	Доза СР, г		
		0,5	1,0	2,0
Скорректированная МПК L1—L4	0,5	1,35	1,65	2,97*
Скорректированная МПК L1—L4				
95% ДИ	0,5	1,15	1,3	2,41*
МПК ШБ	-0,57	0,24	1,41*	3,05*

Примечание. 95% ДИ — 95% доверительный интервал; ШБ — шейка бедра; \* — значимость различий с базальными показателями при  $p < 0,01$ .

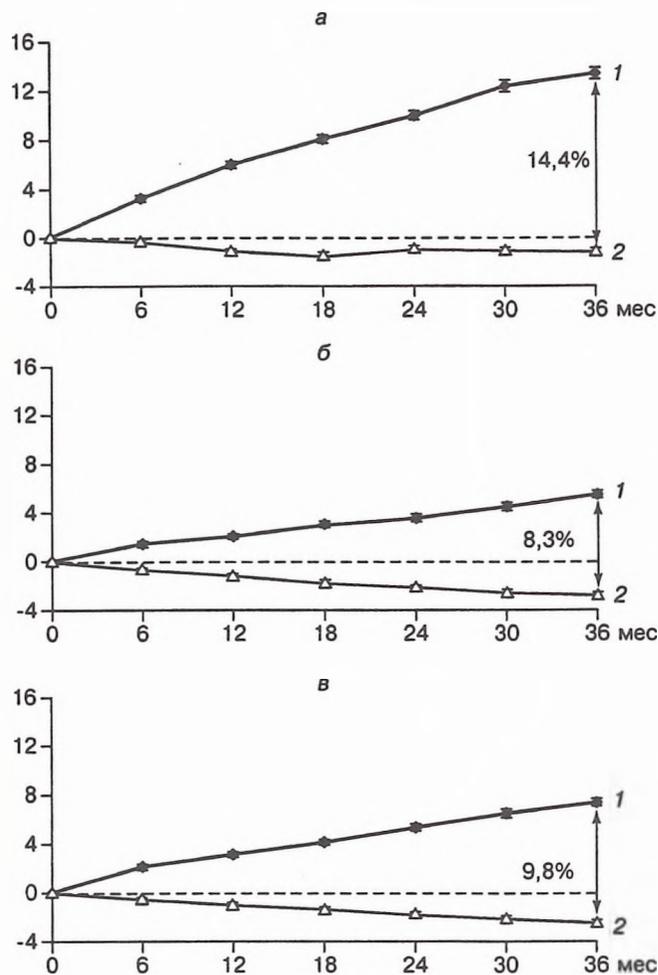


Рис. 3. Влияние приема СР в дозе 2,0 г на МПК поясничных позвонков.

а — поясничные позвонки, б — шейка бедра, в — общий показатель МПК бедренной кости. По оси ординат — средний процент (± SD) изменений МПК.

метрических аппаратов. На основании исследований на приматах и опытах P. Nielsen и соавт. была выведена следующая поправка:

$$\text{Конечная МПК} = \text{измеренная МПК поясничных позвонков} / 1 + 0,061 \cdot \text{BSC подвздошной кости},$$

где BSC — содержание стронция в подвздошной кости, измеренное при костной биопсии и выраженное в молярных процентах содержания стронция [7]. Результаты этих расчетов представлены в табл. 1.

В исследовании SOTI через 3 года лечения в группе СР прирост МПК составил 12,7% в поясничных позвонках, 7,2% в шейке бедра и 8,6% в целом в бедре, что было соответственно на 14,4, 8,3 и 9,8% выше по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ) (рис. 3) [31]. По результатам исследования TROPPOS МПК в группе лечения через 3 года увеличилась на 5,7% в шейке бедра и на 7,1% в целом в бедре от начального уровня и на 8,2 и 9,8% соответственно по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ) [42].

Прирост МПК при терапии алендронатом в позвонках в среднем составляет за 1 год 6,8% [45], ралоксифеном — 2,51% [16]. Применение паратгормона в дозе 20 мкг приводило к повышению МПК позвоночника на 10% за 18 мес лечения [34]. В ис-

следовании SOTI прием СР привел к увеличению МПК поясничных позвонков на 12,7% за 3 года. После перерасчета прирост МПК поясничных позвонков у пациенток при терапии СР составил 6,8% [31], что в целом соответствует повышению МПК при использовании антирезорбтивных препаратов (алендронат, ризендронат).

Интересные данные получены при интегральном анализе исследований SOTI и TROPPOS о взаимосвязи изменений МПК и снижении риска переломов. О. Вруега и соавт. [11] анализировали зависимость между увеличением МПК и снижением частоты возникновения клинических (манифестных) переломов тел позвонков. Было показано, что увеличение МПК шейки бедра и по показателю Total hip, но не повышение МПК поясничных позвонков, статистически значимо коррелирует со снижением риска новых переломов позвонков ( $p < 0,001$ ). На 1% увеличения МПК шейки бедра или Total hip через 3 года лечения риск новых переломов позвонков снижался на 4%. В другом анализе продемонстрировано [10], что увеличение МПК шейки бедра ассоциируется со снижением частоты переломов бедренной кости. При сравнении прироста МПК за 3 года лечения в группах пациенток нижнего квартиля с верхним частота переломов бедренной кости была ниже на 76% у лиц с наибольшим повышением МПК шейки бедра.

#### Влияние терапии СР на риск возникновения переломов

В исследовании STRATOS впервые было показано достоверное уменьшение частоты новых деформаций позвонков через 2 года лечения по сравнению с плацебо [29]. Минимальная терапевтическая доза препарата, позволяющая добиться увеличения МПК, составляла 1 г/сут, однако использование 2 г/сут позволило добиться большего увеличения МПК и уменьшения частоты новых деформаций позвонков [40].

При анализе результатов 3-летнего лечения СР в исследовании SOTI показано, что прием СР позволил снизить относительный риск (ОР) новых переломов позвонков на 49% за первый год лечения (ОР = 0,51; ДИ 0,36—0,74;  $p < 0,001$ ) и на 41% в течение 3-летнего периода исследования (ОР = 0,59; 0,48—0,73;  $p < 0,001$ ) (рис. 4) [31]. Через 4 года при-

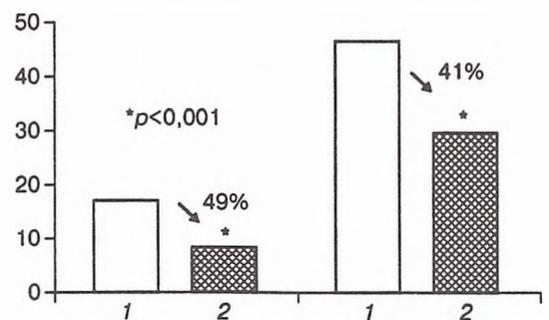


Рис. 4. Снижение ОР новых переломов позвонков у пациентов, получавших СР в дозе 2,0 г.

По оси ординат — пациенты с позвоночными переломами (в %), по оси абсцисс: слева — 1 год; справа — 0—3 года; 1 — плацебо; 2 — "Бивалос" (2 г/сут).

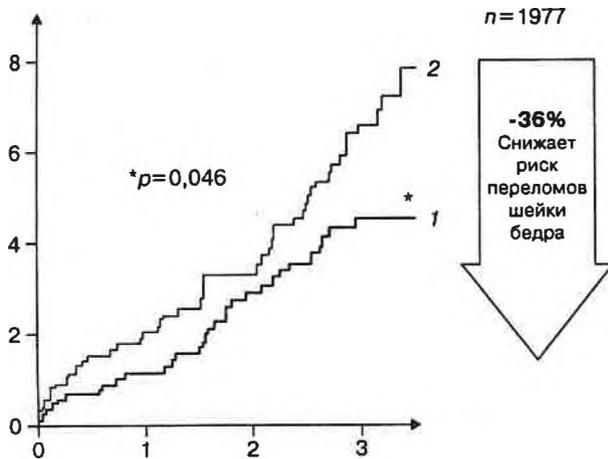


Рис. 5. Снижение ОР переломов бедра у пациентов, получавших СР в дозе 2,0 г.

По оси ординат — пациенты с переломами шейки бедра (n %), по оси абсцисс — срок исследования (годы). 1 — "Бивалос", 2 — плацебо.

менения СР (1445 пациенток) наблюдалось снижение позвоночных переломов на 33% [43]. Динамика роста и жалоб на боли в спине косвенно отражает состояние деформаций позвонков у пациенток с ПМО. В исследовании SOTI на фоне лечения СР у достоверно меньшего количества пациенток снизился рост (как минимум на 1 см) (30,1%) по сравнению с плацебо (37,5%) ( $p = 0,003$ ). Жалобы на боли в спине были реже в группе лечения (17,7%) по сравнению с плацебо (21,3%), хотя и недостоверно ( $p = 0,07$ ) [31].

По данным исследования TROPOS, прием СР в дозе 2 г статистически значимо снижал ОР всех внепозвоночных переломов на 16% (ОР = 0,84; ДИ 0,702—0,995;  $p = 0,04$ ), на 19% наиболее часто встречающихся внепозвоночных переломов (бедро, кости запястья и таза, крестец, ребра и грудина, ключица, плечевая кость): ОР = 0,81 (ДИ 0,66—0,98;  $p = 0,031$ ). Выявлено снижение переломов бедренной кости на 36% (ОР = 0,64; ДИ 0,412—0,997;  $p = 0,046$ ) и на 39% — переломов позвонков (ОР = 0,61; ДИ 0,51—0,73;  $p < 0,001$ ) через 3 года лечения [41]. Необходимо отметить, что снижение риска возникновения перелома бедренной кости на 36% наблюдалось при анализе пациенток с исходно низкой МПК шейки бедра ( $< -3,0$  SD по T-критерию) (рис. 5). Через 5 лет лечения сохранялось статистически значимое снижение риска внепозвоночных переломов на 15%. В отношении влияния СР на снижение частоты переломов тел позвонков получены следующие результаты: через 1 год — на 45%, через 3 года — на 39%, через 5 лет — на 24% [41, 43]. Жалобы на боли в спине в группе лечения при сравнении с группой плацебо были на 29% реже через 1 и 3 года.

Интересны результаты интегрального анализа обоих исследований по влиянию 3-летнего лечения СР на возникновение новых переломов тел позвонков (в анализ включено 2536 пациенток, получавших СР в дозе 2 г, и 2546 женщин, принимавших плацебо, всего 5082) [46]. Средний возраст пациенток составил 74 года. Терапия СР снижала риск позвоночных переломов на 40% (ОР = 0,60; ДИ

0,53—0,69;  $p < 0,001$ ), а всех внепозвоночных переломов — на 15% (ОР = 0,85; ДИ 0,74—0,99;  $p = 0,03$ ). Для женщин моложе 70 лет наблюдалось уменьшение риска позвоночных переломов на 37% ( $p = 0,003$ ), в возрасте 70—79 лет — на 42% ( $p < 0,001$ ), старше 80 лет — на 32% ( $p = 0,013$ ). При остеопении ОР для переломов тел позвонков составил 0,28 (на 72% ниже, чем в группе плацебо), для лиц с остеопорозом — 0,61 (снижение на 39%).

Анализ эффективности СР в зависимости от факторов риска остеопороза и переломов показал, что наличие предшествующих переломов, наследственная предрасположенность к остеопорозу, исходный индекс массы тела, базальная МПК, курение не влияют на успешность лечения СР [46].

### Безопасность и переносимость СР

В исследованиях SOTI и TROPOS СР хорошо переносился больными. В табл. 2 представлены данные о любых нежелательных явлениях, зарегистрированных у пациенток за 3 года наблюдения.

Как видно из табл. 2, достоверных различий между группами лечения и плацебо в нежелательных явлениях не было. Повышенное внимание уделялось нежелательным явлениям со стороны желудочно-кишечного тракта, что отражено в табл. 3.

Общую частоту отдельных симптомов при лечении СР или плацебо оценивали при анализе объединенных данных исследований SOTI и TROPOS [31, 41]. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота (6,6% в группе лечения и 4,3% в контроле); диарея (6,5% в группе лечения против 4,6% для плацебо) и головная боль (3,0% в группе лечения против 2,4% плацебо). Указанные нежелательные эффекты в целом были характерны для начальной стадии лечения препаратом и в дальнейшем проходили, при этом каких-либо значимых различий между группами не отмечалось. Через 4 года терапии было установлено, что расстройства нервной системы более часто отмечались в группе больных, получавших СР, по сравнению с плацебо: нарушения сознания (2,5 и 2,0% соответственно); снижение памяти (2,4 и 1,9%); судороги (0,3 и 0,1%). В первые 3 мес лечения также отмечалось транзиторное повышение уровня фосфора и сни-

Таблица 2  
Нежелательные явления (в %) в исследованиях SOTI и TROPOS

Показатель	СР	Плацебо
Количество пациентов, закончивших лечение:		
абс.	2950	2936
%	88,0	88,5
Мышечно-суставные и костные нарушения	47,5	48,2
Желудочно-кишечные расстройства	40,4	39,2
Инфекции	39,6	39,7
Сосудистые нарушения	26,3	24,4
Расстройства нервной системы	20,9	18,9
Общие симптомы	19,1	19,4
Сердечная патология	15,4	15,6
Кожные проявления	15,1	15,4
Нарушения обмена и питания	12,0	11,9
Расстройства зрения	10,9	11,9

Таблица 3

Нежелательные явления (в %), связанные с желудочно-кишечными расстройствами

Симптом	СР	Плацебо	<i>p</i>
Гастрит	3,6	5,5	0,066
Язва желудка	1,0	1,1	н. д.
Эзофагит	0,8	0,6	н. д.
Диарея	6,1	3,6	0,019*

Примечание. Звездочка — достоверность различий между группами через 3 года лечения, уровень статистической значимости при  $p < 0,05$ ; н. д. — недостоверно.

жение кальция в плазме крови. Транзиторные острые подъемы уровня креатининфосфокиназы (КФК) мышечно-скелетной фракции более чем в 3 раза выше верхней границы нормы отмечались в 1,0 и 0,4% случаев в группах с назначением СР и плацебо соответственно. В большинстве случаев лабораторные показатели возвращались к норме при продолжении лечения препаратом и не требовали какой-либо коррекции терапии. Необходимо отметить, что лечение СР может сопровождаться возрастанием заболеваемости венозными тромбозами и тромбоземболиями. Причины этого явления пока неизвестны. Частота развития этих осложнений составила 0,9% в группе СР и 0,6% в группе плацебо при ОР = 1,42 (ДИ 1,02—1,98;  $p = 0,03$ ) по сравнению с плацебо. Однако если обратиться к популяционным данным, то частота тромбозов у женщин в возрасте 60—74 лет составляет 0,45%, 70—79 лет — 0,82%, а в целом после 75 лет — 1,2%.

Таким образом, противопоказаниями к лечению СР могут служить заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся диареей, хроническая почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, высокий риск тромбозов и тромбоземболий, а также указания на эти заболевания в анамнезе.

Очень важным для препарата, накапливающегося в костной ткани и длительно применяющегося для лечения остеопороза, было исследовать его влияние на минерализацию костной ткани. При гистоморфометрических исследованиях биоптатов кости из крыла подвздошной кости, проведенных в разных клинических исследованиях СР, не было выявлено признаков остеомалиции или каких-либо дефектов минерализации. В частности, не выявлено увеличения толщины остеоида или задержки первичной минерализации [31, 32].

#### Нерешенные вопросы и перспективы будущих исследований

К настоящему времени пока нет данных об эффективности СР для лечения остеопороза у мужчин, женщин в менопаузе, а также различных форм вторичного остеопороза. Также нет исследований, посвященных сравнительному анализу эффективности СР и других препаратов для лечения остеопороза. Однако известно, что большинство антирезорбтивных препаратов предотвращают разрушение кости путем снижения скорости костного ремоделирования, что проявляется снижением

уровня маркеров костной резорбции (более 50% у бисфосфонатов и около 30% у ралоксифена) и формирования (около 50% у бисфосфонатов и 20% у ралоксифена) [18]. Лечение паратиреоидным гормоном увеличивает уровень маркеров как костной резорбции, так и костеобразования [22, 34].

Механизм действия СР отличается от данных препаратов, так как наряду со снижением уровня маркеров костной резорбции наблюдается повышение уровня маркеров костеобразования [42]. Однако хотя использование комбинированной терапии алендронатом (подавляющим резорбцию) и паратиреоидным гормоном (стимулирующим костеобразование и резорбцию) сопровождалось снижением уровня маркеров костной резорбции и привело к лучшему эффекту по сравнению с использованием только алендроната, но все же к худшему, чем использование только паратиреоидного гормона (1—34) [6]. Степень снижения риска новых переломов позвонков также была сходной: 48% при использовании СР, 47% при использовании алендроната [5], 49% при лечении ризендронатом [37], 30% при приеме ралоксифена [20]. Назначение паратиреоидного гормона (1—34) в течение 21 мес позволило снизить ОР переломов позвонков на 65% [34]. Необходимо подчеркнуть, что проведение данного сравнительного анализа не является вполне корректным, так как дизайн исследований мог несколько отличаться. Тем не менее еще предстоит уточнить, почему одновременно умеренно повышая костеобразование и незначительно снижая костную резорбцию, СР обладает выраженным "антипереломным" эффектом.

Очевидным преимуществом препарата являются возможность перорального приема и отсутствие нежелательных эффектов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Тем не менее необходимо уточнение влияния СР на параметры гемостаза и фибринолиза, частоту тромботических осложнений. Существует определенная сложность оценки МПК у пациентов, получающих или получавших лечение препаратом стронция [7].

Представляются перспективным исследование эффективности СР для лечения остеопороза у мужчин, женщин в менопаузе и у пациентов с различными формами вторичного остеопороза, а также оценка возможностей СР при лечении остеоартроза.

Кажется интересным проведение исследования для сравнения эффективности терапии бисфосфонатами и СР как наиболее близких по степени снижения ОР переломов позвонков, а также СР и паратиреоидного гормона (1—34) как препаратов, стимулирующих образование костной ткани.

#### Заключение

На основании анализа проведенных клинических испытаний можно утверждать, что СР ("Бивалос") является эффективным препаратом для лечения ПМО, снижающим риск возникновения как позвоночных, так и внепозвоночных переломов. Он существенно повышает МПК, оказывает двойное действие на костное ремоделирование, увеличивая образование новой кости и снижая скорость

резорбции костной ткани. СР безопасен при длительном применении, не нарушает минерализацию кости и структуру кристаллической решетки, хорошо переносится пациентами, удобен в применении, обеспечивая высокий уровень комплаентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ammann P., Rizzoli R., Deloffre P. et al. // *Bone Mineral Res.* — 1995. — Vol. 10. — Suppl. 1. — P. 358.
2. Ammann P., Robin B., Bonjour J. P. et al. // *IBMS/ECTS Meeting.* — Madrid, June 2001.
3. Arlot M. E., Roux J. P., Boivin G. et al. // *Bone Mineral Res.* — 1995. — Vol. 10. — Suppl. 1. — P. 356.
4. Arnaud C. D., Zanchetta J. R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1434–1441.
5. Black D. M., Cummings S. R., Karpf D. B. et al. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 1535–1541.
6. Black D. M., Greenspan S. L., Ensrud K. E. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1207–1215.
7. Blake G. M., Fogelman I. // *Bone Mineral Res.* — 2005. — Vol. 20. — P. 1901–1904.
8. Boivin G., Deloffre P., Perrat B. et al. // *Bone Mineral Res.* — 1996. — Vol. 11, N 9. — P. 1302–1311.
9. Boivin G. Y., Chavassieux P. M., Santora A. C. et al. // *Bone.* — 2000. — Vol. 27. — P. 687–694.
10. Bruyere O., Delmas P. D., Devogelaer J.-P. et al. // *Osteoporos. Int.* — 2006. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. s96.
11. Bruyere O., Roux C., Cannata J. B. et al. // *Osteoporos. Int.* — 2006. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. s8.
12. Buehler J., Chappuis P., Saffar J. L. et al. // *Bone.* — 2001. — Vol. 29. — P. 176–179.
13. Canalis E., Hott M., Deloffre P. et al. // *Bone.* — 1996. — Vol. 18. — P. 517–523.
14. Chavassieux P. M., Arlot M. E., Reda C. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100. — P. 1475–1480.
15. Cohen-Solal M. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17. — P. 30–34.
16. Cranney A., Tugwell P., Zytaruk N. et al. // *Endocr. Rev.* — 2002. — Vol. 23. — P. 524–528.
17. Cummings S. R., Melton L. J. // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 1714–1721.
18. Delmas P. D. // *Osteoporos. Int.* — 2000. — Vol. 11. — Suppl. 6. — P. S66–S76.
19. D'Haese P. C., Schrooten I., Goodman W. G. et al. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 57. — P. 1107–1114.
20. Ettinger B., Black D. M., Mitlak B. H. et al. // *J. A. M. A.* — 1999. — Vol. 282. — P. 637–645.
21. Grynepas M. D., Hamilton E., Cheung R. et al. // *Bone.* — 1996. — Vol. 18. — P. 253–259.
22. Lindsay R., Nieves J., Formica C. et al. // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350. — P. 550–555.
23. Lindsay R., Silverman S. L., Cooper C. et al. // *J. A. M. A.* — 2001. — Vol. 285. — P. 320–323.
24. Ma Y. F., Ferretti J. L., Capozza R. F. et al. // *Bone.* — 1995. — Vol. 17, N 4. — Suppl. — P. 321S–327S.
25. Marie P. J., Garba M. T., Hott M., Miravet L. // *Mineral Electrolyte Metab.* — 1985. — Vol. 11. — P. 5–13.
26. Marie P. J., Hott M., Modrowski D. et al. // *Bone Mineral Res.* — 1993. — Vol. 8. — P. 607–615.
27. Marie P. J., Amman P., Boivin G., Rey C. // *Calcif. Tiss. Int.* — 2001. — Vol. 69. — P. 121–129.
28. Marie P. J. // *Osteoporos. Int.* — 2003. — Vol. 14. — P. S9–S12.
29. Meunier P. J., Slosman D. O., Delmas P. D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 2060–2066.
30. Meunier P. J., Reginster J. Y. // *Osteoporos. Int.* — 2003. — Vol. 14. — Suppl. 3. — P. S66–S76.
31. Meunier P. J., Roux C., Seeman E. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 459–468.
32. Meunier P. J., Arlot M. E., Roux J. P. et al. // *Osteoporos. Int.* — 2006. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. s114.
33. Morohashi T., Sano T., Harai K., Yamada S. // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 68. — P. 153–159.
34. Neer R. M., Arnaud C. D., Zanchetta J. R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1434–1441.
35. Nevitt M. C., Ettinger B., Black D. M. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128. — P. 793–800.
36. Nielsen P. S., Slosman D., Sorensen O. H. et al. // *J. Clin. Densitometry.* — 1999. — Vol. 2. — P. 371–379.
37. Reginster J. Y., Minne H. W., Sorensen O. H. et al. // *Osteoporos. Int.* — 2000. — Vol. 11. — P. 83–91.
38. Reginster J. Y., Deroisy R., Dougados M. et al. // *Osteoporos. Int.* — 2002. — Vol. 13. — P. 925–931.
39. Reginster J. Y., Deroisy R., Jupsin I. // *Drugs Today.* — 2003. — Vol. 39. — P. 89–101.
40. Reginster J. Y., Meunier P. J. // *Osteoporos. Int.* — 2003. — Vol. 14. — Suppl. 3. — P. S56–S65.
41. Reginster J. Y., Seeman E., De Vernejoul M. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 2816–2822.
42. Reginster J. Y., Sarlet N., Lejeune E., Leonori L. // *Curr. Osteoporos. Rep.* — 2005. — Vol. 1. — P. 30–34.
43. Reginster J. Y., Meunier P. J., Roux J. et al. // *Osteoporos. Int.* — 2006. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. s11–s12.
44. Reinholt F., Hjerpe A., Jansson K., Engfeldt B. // *J. Bone Jt Surg. Am.* — 1984. — Vol. 66A. — P. 1274–1280.
45. Rizzoli et al. // *Bone.* — 2002. — Vol. 17. — P. 1988–1996.
46. Roux C., Reginster J. Y., Fechtenbaum J. et al. // *Bone Mineral Res.* — 2006. — Vol. 21. — P. 22.
47. Schrooten I., Cabrera W., Goodman W. G. et al. // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54. — P. 448–456.
48. Seeman E. // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 1841–1850.
49. Seeman E. // *Osteoporos. Int.* — 2003. — Vol. 14. — P. S2–S8.
50. Storey E. // *J. Bone Jt Surg.* — 1962. — Vol. 44B. — P. 194–208.

Поступила 06.04.06