

О.Б. ЕРШОВА,
К.Ю. БЕЛОВА

Ярославская
государственная
медицинская академия

Бивалос: использование результатов проведенных исследований в клинической практике

Остеопороз – это заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности кости и качества кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация). Остеопороз является заболеванием опорно-двигательного аппарата, имеющим огромную социальную и экономическую значимость. Распространенность его неуклонно возрастает, что позволяет в настоящее время говорить об эпидемии этой патологии в мире. Социальная значимость остеопороза в первую очередь определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности.

Вопросы лечения остеопороза в настоящее время активно и успешно разрабатываются. Если препарат признается патогенетическим средством для лечения остеопороза, то на этапе проведения клинических исследований он должен доказать свою эффективность в отношении целого ряда основных параметров. Прежде всего, это снижение риска одновременно **переломов позвоночника и внепозвоночных переломов** при длительном наблюдении (5 лет). Для внепозвоночных переломов должны быть оценены как переломы проксимального отдела бедренной кости, так и переломы крупных костей (таз, дисталь-

ный отдел бедра, проксимальный отдел большеберцовой кости, ребра, проксимальный отдел плечевой кости, предплечье). В первую очередь выполняются исследования для оценки эффективности при постменопаузальном остеопорозе, поэтому в исследуемую группу включаются женщины в постменопаузе с **высоким риском остеопоротических переломов**, основанном на известных факторах риска (возраст, МПК, предшествующие переломы, высокий костный метаболизм, семейная история переломов бедра, низкий ИМТ, курение или употребление алкоголя), которые могут привести к повышению 10-летней вероятности переломов, независимо от длительности постменопаузы.

Кроме того, препарат для лечения остеопороза должен продемонстрировать повышение минеральной плотности костной ткани (МПК), улучшение качественных параметров костной микроархитектоники, положительное влияние на параметры скорости костного метаболизма (влияние на маркеры костной резорбции и образования) и на показатели качества жизни.

Препараты первой линии для лечения остеопороза обладают всеми вышеперечисленными свойствами, доказанными в проведенных клинических многоцентровых рандомизированных исследованиях. К ним, в том числе, согласно Российским клиническим рекомендациям (1), относятся: стронция ранелат, бисфосфонаты, терипаратид.

Препарат **Бивалос** (стронция ра-

нелат) представляет собой соль органической ранеловой кислоты и два атома стабильного (нерадиоактивного) стронция. Отличительной чертой данного препарата является двунаправленность его действия, то есть он наряду со снижением активности костной резорбции является стимулятором костного образования. При этом результаты исследований *in vivo* полностью совпадают с данными *in vitro*, когда также получены доказательства снижения костной резорбции остеокластами в сочетании с увеличением костной формации остеобластами при применении стронция ранелата (2, 3). При этом механизм активного действия препарата на клеточном уровне изучается. Молекулярная близость стронция к кальцию позволяет предположить, что Sr^{2+} является агонистом экстрацеллюлярного кальций-чувствительного рецептора (CaR). На основании экспериментальных и клинических исследований были получены доказательства того, что стронция ранелат (Бивалос) обладает двойным механизмом действия, одновременно повышая активность образования костной ткани и снижая активность резорбции. Бивалос создает новую костную ткань благодаря стимуляции пролиферации клеток – предшественников остеобластов (пре-osteобластов). При этом, одновременно уменьшая дифференцировку клеток – предшественников остеокластов, стронция ранелат приводит к снижению количества зрелых остеокластов, подавляет активность самих остео-

кластов, что, в конечном итоге, еще больше снижает активность костной резорбции.

В нескольких работах показано, что стронция ранелат снижает дифференцировку и активность остеокластов, при этом, стимулируя клеточную пролиферацию преостеобластов и увеличивая количество остеобластов, что приводит к усилению костной формации (2, 3, 4). Есть данные, что CaR участвует во всех стадиях развития остеобластов.

Предварительные данные свидетельствуют, что CaR может содержать не только Ca²⁺, но и еще Sr²⁺. Можно предположить, что именно этот рецептор определяет анаболическую активность стронция в отношении кости, что и было показано в исследовании N. Chatteropadhyay et al. (4). Оказалось, что Sr²⁺ является агонистом кальций-чувствительного рецептора (CaR), и что этот рецептор запускает механизм целой серии биологических эффектов стронция ранелата. При этом стронций является более эффективным, чем CaR в некоторых клетках, используя другие пути утилизации и модулируя клеточный ответ. Данные исследования помогают лучше понять анаболический эффект стронция ранелата на остеобласты.

В другом исследовании (5) были обнаружены 2 эффекта стронция ранелата на остеобласты человека: увеличение дифференциации и минерализации с остеоцит-подобной клеточной формацией и увеличение соотношения OPG/RANKL. Будущие исследования должны подтвердить полученные результаты у пациентов, принимающих стронция ранелат, что поможет в установлении механизма влияния стронция на разобщение процессов костной формации и резорбции.

Более ясное понимание двойного механизма действия стронция ранелата пришло с получением данных о его влиянии на повышение экспрессии OPG остеобластами. Бивалос способствует репликации остеобластов и повышению экспрессии OPG, что приводит к снижению дифференцировки и актив-

ности остеокластов. Таким образом, Бивалос позитивно разобщает взаимосвязанные процессы костного обмена. Комбинация костеобразующих и антирезорбтивных эффектов Бивалоса приводит к восстановлению костного баланса в пользу образования костной ткани.

В настоящее время имеются данные двух крупных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы SOTI и TROPOS. Целью исследования SOTI была оценка влияния препарата на переломы позвоночника, а в исследовании TROPOS основной конечной точкой были внепозвоночные переломы. В оба исследования были включены 6740 женщин с постменопаузальным остеопорозом, средний возраст составил 74,0 ± 6,2 года. Исследования проводились на протяжении 5 лет, больным назначался Бивалос в дозе 2 г в сутки или плацебо и ежедневно – дополнительные препараты кальция и витамина D.

При оценке влияния данного препарата на риск возникновения переломов были получены довольно значимые положительные результаты. При длительной терапии отмечено снижение риска возникновения перелома позвонков на 49% через 1 год, на 41% через 3 года и на 24% – через 5 лет лечения по сравнению с плацебо. Что касается внепозвоночных переломов, риск их возникновения уменьшался на 16% через 3 года лечения (6) и на 15% – через 5 лет, что говорит о продолжительности действия препарата в отношении снижения риска переломов (7). Снижение риска переломов проксимального отдела бедренной кости было отмечено только в популяции с высоким риском этого события (женщины в возрасте 74 лет и старше, с минеральной плотностью костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра ≤ -2,4) на 43% через 5 лет терапии (8).

Таким образом, проведенные исследования показали эффективность данного препарата по всем основным критериям. В настоящее время стронция ранелат, согласно большинству национальных рекомендаций по остеопорозу, является препаратом выбора для лечения постменопаузального остеопороза.

Кроме того, на основании проведенных исследований были выделены и некоторые особые подгруппы пациентов, у которых получен значимый положительный результат. Во-первых, следует отметить тот факт, что лечение стронция ранелатом получила большая подгруппа женщин пожилого и даже старческого возраста (старше 80 лет). В связи с этим был проведен, так называемый, интегральный анализ эффективности по результатам

Препарат Бивалос (стронция ранелат) представляет собой соль органической ранеловой кислоты и два атома стабильного (нерадиоактивного) стронция. Отличительной чертой данного препарата является двунаправленность его действия, то есть он наряду со снижением активности костной резорбции является стимулятором костного образования. При этом результаты исследований *in vivo* полностью совпадают с данными *in vitro*, когда также получены доказательства снижения костной резорбции остеокластами в сочетании с увеличением костной формации остеобластами при применении стронция ранелата.

обоих исследований, который показал высокую эффективность Бивалоса по профилактике возникновения новых переломов. Так, риск переломов позвонков снижался на 59% через 1 год терапии, на 32% и 31% через 3 и 5 лет соответственно. Такие же значимые результаты получены и по внепозвоночным переломам (41%, 31% и 26% через 1, 3 и 5 лет соответственно). Столь высокая эффективность препарата в данной группе пациентов объясняется в первую очередь механиз-



мом его действия. Бивалос стимулирует костное образование, что особенно значимо при сенильном остеопорозе (9, 10).

Среди пациенток, принимавших участие в исследовании, были и женщины с остеопенией. При проведении подобного анализа оказалось, что использование стронция ранелата эффективно и в этой подгруппе больных, риск переломов тел позвонков у них уменьшился значительно (на 62% через 3 года) (11).

В ходе проведения анализа результатов был высчитан еще один показатель, который особенно удобен и понятен при работе с пациентами – параметр NNT (Number Need to Treat). Он отражает снижение абсолютного риска события (ARR), то есть арифметического различия между частотой какого-то исхода при назначении лечения (или при его отсутствии), за конкретный промежуток времени. В случае лечения остеопороза показатель NNT дает нам ответ на простой вопрос: сколько больных мы должны пролечить данным препаратом в течение определенного промежутка времени, чтобы предотвратить один перелом? (12). В соответствии с этим получены следующие результаты: при приеме стронция ранелата в течение 3-х лет для предотвращения одного перелома позвонка нужно пролечить 9 пациентов с остеопорозом (для сравнения, у ибандроната этот показатель составляет 21). Число женщин, которые должны принимать препарат на протяжении 3-х лет для

предотвращения одного перелома проксимального отдела бедренной кости также меньше, чем у бисфосфонатов (48 против 91).

Часто в клинической практике возникает вопрос: насколько эффективно использование препарата у данного пациента? Если мы видим изменение МПК, полученное в динамике на фоне регулярного приема препарата, то насколько мы уверены в снижении риска переломов у него?

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что у нелеченных пациентов низкая МПК достоверно коррелирует с повышением риска переломов (13, 14). Множество рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что препараты для лечения остеопороза улучшают МПК и снижают риск переломов (15, 16, 17, 18, 19). Однако предполагаемый уровень изменений МПК, который приводит к снижению риска переломов, абсолютно неодинаков для разных лекарственных средств. И хотя степень изменения МПК при лечении фармакологическими агентами колеблется в широких пределах, полученные в исследованиях данные по снижению риска переломов у них достаточно схожи. Каждый лекарственный препарат воздействует на силу кости через свои механизмы действия на уровне костной ткани, улучшая параметры качества кости, поэтому и взаимодействие между изменением МПК и риском переломов у них различны (20).

Для стронция ранелата в проведенных исследованиях было показано достоверное снижение риска позвоночных (6), внепозвоночных (7) переломов, а также снижение риска переломов проксимального отдела бедра в группе пациентов высокого риска. Более того, все проведенные исследования показали достоверное повышение МПК в позвоночнике, шейке бедра и общем показателе бедренной кости во всех леченных группах больных (6, 7, 21, 22). Взаимоотношения между измеренной МПК и снижением риска переломов при длительном лечении данным препаратом тем более интересны, так как известно, что стронций обладает большей атомной массой, чем кальций, что влияет на полученный результат. В связи с этим был проведен анализ между параметрами, измеренными при проведении рентгеновской абсорбциометрии через 1 и 3 года лечения, и снижением риска позвоночных и внепозвоночных переломов. В результате проведенного анализа были получены следующие данные: на каждый процент повышения МПК в шейке бедра и общем показателе бедра приходится снижение риска переломов позвонков на 3% (95% CI = 1-5%) и 2% (95% CI = 1-4%), соответственно за 3-летний период (23). При продолжении терапии на каждый 1% прироста МПК риск клинических переломов снижался на 5%. В то же время изменения МПК в позвоночнике за 3 года лечения не ассоциировались достоверно со снижением риска новых переломов позвонков ($p = 0,10$). Не было получено также достоверной взаимосвязи с появлением новых внепозвоночных переломов, хотя отмечена тенденция по МПК шейки бедра ($p = 0,09$) и общего показателя бедренной кости ($p = 0,07$). Таким образом, повышение МПК шейки бедра через 3 года терапии Бивалосом позволяет объяснить 76% эффективности этого препарата в снижении риска переломов за этот период. Полученные данные дают возможность не только оценить эффективность препарата, но и повысить приверженность пациентов к лечению. ➡

На основании экспериментальных и клинических исследований были получены доказательства того, что стронция ранелат (Бивалос) обладает двойным механизмом действия, одновременно повышая активность образования костной ткани и снижая активность резорбции. Бивалос создает новую костную ткань благодаря стимуляции пролиферации клеток – предшественников остеобластов (пре-osteобластов). При этом, одновременно уменьшая дифференцировку клеток – предшественников остеокластов, стронция ранелат приводит к снижению количества зрелых остеокластов, подавляет активность самих остеокластов, что, в конечном итоге, еще больше снижает активность костной резорбции.

БИВАЛОС®

Стронция ранелат

- ▶ Единственный препарат, который одновременно стимулирует образование и уменьшает резорбцию кости¹

«Восстанавливает и нормализует физиологический обмен в костной ткани»²

- ▶ Снижает риск переломов позвонков и шейки бедра³⁻⁴



Состав: Одно саше содержит действующее вещество: Стронция ранелат 2 г. Вспомогательные вещества: аспартам (E951), мальтодекстрин, маннитол. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки. Рекомендуется препарат БИВАЛОС перед сном. **Показания к применению:** Лечение остеопороза у женщин в период менопаузы с целью снижения риска переломов позвонков и шейки бедра. **Свойства:** БИВАЛОС является негормональным лекарственным препаратом для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Стимулирует формирование и ингибирует резорбцию костной ткани, нормализует структуру кости, значительно уменьшает риск переломов позвонков и шейки бедра. **Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к стронция ранелату и любому из вспомогательных веществ препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства, содержащие кальций, могут уменьшить биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В этой связи прием препарата БИВАЛОС и указанных веществ должен разделяться промежуток времени не менее 2 часов. Прием антацидных препаратов через 2 часа после приема стронция ранелата. При назначении антибиотиков из группы тетрациклинового или хинолонового ряда лечение препаратом БИВАЛОС следует приостановить. **Побочное действие:** общие: тошнота, диарея, головная боль и раздражение кожи. Данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно не требуют прекращения приема препарата. **Предосторожность в применении:** В связи с отсутствием данных по безопасности применения стронция ранелата у больных с тяжелой почечной недостаточностью, препарат не рекомендуется назначать больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. БИВАЛОС должен с осторожностью применяться у больных с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в том числе, у больных с эпизодами ВТЭ в анамнезе. Наличие в препарате БИВАЛОС вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией.



1 пакетик (саше) в день


Стронция ранелат, согласно проведенным исследованиям, оказывает значимое влияние и на качество жизни пациенток. Известно, что данное заболевание сопровождается развитием болевого синдрома в спине, который связан с наличием деформационных изменений тел позвонков. Чаще боли носят хронический характер, усиливаются в вертикальном положении и при физической нагрузке, выполнении домашней работы, при сотрясении тела. Периодически, при возникновении новых переломов тел позвонков, боль приобретает острый характер. Наличие болевого синдрома ограничивает способность пациентов к выполнению привычных физических нагрузок, самообслуживанию, занятиям хобби, что часто приводит к формированию депрессии. Поэтому при лечении лиц с остеопорозом немаловажную роль играет борьба с болью и улучшение в целом качества жизни пациентов.

В проведенном исследовании SOTI был использован специфический опросник качества жизни для пациентов, страдающих остеопоро-

зом, QUALIOST и широко известный SF-36. В течение 3-х лет проводилось сравнение качества жизни больных, страдающих остеопорозом, на фоне приема стронция ранелата и при применении плацебо (24). Отмечено достоверное улучшение качества жизни в основной группе при оценке по шкале QUALIOST ($p = 0,016$). У этих пациентов оказались более благоприятные показатели по эмоциональной и физической составляющей ($p = 0,019$ и $0,032$ соответственно, против плацебо). Отмечена тенденция к более высокому качеству жизни и по опроснику SF-36, хотя и недостоверная между группами. Через 3 года лечения в группе, принимавшей препарат, число пациенток без боли в спине было существенно выше (+ 31%), $p = 0,005$, с достоверным эффектом с первого года лечения ($p = 0,023$).

Что касается переносимости стронция ранелата, отмечена высокая безопасность данного вида лечения. Частота побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений не превышала таковую в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота,

диарея, головная боль, дерматит и экзема. Указанные нежелательные явления в целом были характерны в начальной стадии лечения препаратом и в дальнейшем проходили. Кроме того, рекомендуется соблюдать осторожность при назначении данного препарата у больных с наличием венозной тромбоэмболии в анамнезе. Проведенный анализ показал повышение частоты венозных тромбозов по сравнению с группой плацебо (0,9% в группе Бивалоса против 0,6% в группе плацебо), хотя частота возникновения данного осложнения при этом была сопоставима с таковой по данным эпидемиологических исследований у пациентов этой возрастной группы (в целом в возрасте старше 75 лет частота тромбоэмболий составляет 1,2%) (25).

Таким образом, препарат Бивалос (стронция ранелат) является препаратом первой линии для лечения остеопороза, который значительно снижает риск переломов, улучшает качество жизни пациентов, хорошо переносится и является удобным для применения его в клинической практике. 

Литература

1. Под ред. Лесняк О.М., Беневоленской Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 270 с.
2. Baron R., Tsouderos Y. In vivo effects of S12911-2 on osteoclasts function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol.* 2002. 450: 11-7.
3. Takahashi N., Saaki T., Tsouderos Y., Suda T. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Mineral Res.* 2003. 18: 1082-1087.
4. Chattopadhyay N., Quinn S.J., Kifor O., Ye C., Brown E.M. The calcium-sending receptor (CaR) in involved un stroncium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochemical Pharmacology.* 2007. 438-447.
5. Boivin G., Meunier P.J. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporosis Int.* 2003. 14 (Suppl 3): S19-S24.
6. Meunier P.J., et al. 2004. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 350: 459-468.
7. Reginster J.Y., et al. 2005. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 2816-2822.
8. Reginster J.Y., et al. Osteoporosis Int. 2007. 18 (suppl 13): OC4.
9. Seeman E., Vellas B., Benhamou C., et al. Strontium ranelate reduced the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res.* 2006. 21: 1113-1120.
10. Seeman E., Vellas B., Benhamou C., et al. Sustained 5-year vertebral and nonvertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in elderly women with osteoporosis. *Osteoporosis int.* 2006. 18: 1-13.
11. Sawicki A. et al. *Osteoporosis Int.* 2004. 15: S119 (P4305A).
12. Ringe J.D., Doherty J.G. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatol Int DOI 10.1007/s00296-009-1311-y.*
13. Cummings S.R., et al. 1993. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 341: 72-75.
14. Melton 3rd L.J., et al. 1993. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 8: 1227-1233.
15. Marshall D., Johnell O., Wedel H. 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312: 1254-1259.
16. Reginster J., et al. 2000. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int.* 11 :83-91.
17. Ettinger B, et al. 1999. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 282: 637-645.
18. Neer R.M., et al. 2001. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 344: 1434-1441.
19. Harris S.T., et al. 1999. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 282: 1344-1352.
20. Meunier P.J., et al. 2004. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 350: 459-468.
21. Reginster J.Y., et al. 2005. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 2816-2822.
22. Reginster J.Y., Meunier P.J. 2003. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporosis Int.* 14. Suppl 3: S56-S65.
23. Bruyere O. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J. of Clin. End.& Met.* 92 (8): 3076-3081.
24. Marquis P. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in postmenopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2008. 19: 503-510.
25. Protelos European Summary of Product Characteristics.