hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. Br J Pharmacol 2000;131(7):1413—21.
 15. Accardo S., Serio B., Tirri G. et al. Long term safety profile of aceclofenac in the treatment of articular pain. Eur J Rheumatol Inflamm 1996;16:29—35.
 16. Zabala G.M. Eficacia y tolerancia de Aceclofenaco en ensayo abierto de tres meses de duracion en el tratamiento de la Gonartrosis. Dolor Inflammation 1993;1:3—7.
 17. Birell D.H., Roma J., Bowdler J.M. Evaluation of the efficacy and safety of ace-

clofenac in the treatment of osteoarthritis. Br J Clin Res 1995;6:45—55.
 18. Torrejon V.A. Treatment of severe rheumatic pain with aceclofenac. Results of a comparative study vs. placebo. Ada Ther 1988;14:275—80.
 19. Battle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. Osteoarthritis Cartilage 2007;15(8):900—8.

20. Ward D., Veys E., Bowdler J. et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheumatol 1995;14(6):656—62.
 21. Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J. et al. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheumatol 1997;16(1):32—8.
 22. Perez Busquier M., Calero E., Rodriguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheumatol 1997;16(2):154—9.

Патогенетическое лечение стронция ранелатом женщин с постменопаузальным остеопорозом

О.Б. Ершова

Ярославская государственная медицинская академия

Рассматривается возможность оптимизации лечения остеопороза (ОП) путем более физиологичного влияния на костную ткань с одновременным снижением повышенной резорбции и увеличением формирования костной ткани. Подтверждено, что основную роль в регуляции костного обмена играет система остеопротегерина (OPG), рецептора активатора ядерного фактора κB (RANK) и его лиганда (RANKL). При этом убедительно доказана ключевая функция OPG в регуляции костного обмена путем подавления дифференцировки остеокластов (ОК) и уменьшения их активности. Активность синтеза OPG уменьшается с возрастом, при постменопаузальном и глюкокортикоидном ОП. Таким образом, для более эффективной защиты кости необходимо повысить уровень OPG путем стимуляции его синтеза. Стронция ранелат (Бивалос) способствует репликации остеобластов и повышению экспрессии OPG, что приводит к снижению дифференцировки и активности ОК. Таким образом, стронция ранелат позитивно разобщает взаимосвязанные процессы костного обмена. Комбинация костеобразующих и антирезорбтивных эффектов препарата приводит к восстановлению костного баланса в пользу образования костной ткани. В настоящее время Бивалос следует рассматривать как безопасный и эффективный препарат первой линии для длительного лечения женщин с постменопаузальным ОП.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, лечение, стронция ранелат.

Контакты: Ольга Борисовна Ершова olga-yershova@yandex.ru

PATHOGENETIC TREATMENT WITH STRONTIUM RANELATE IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

O.B. Yershova

Yaroslavl State Medical Academy

The possibility of recovering the functional status is now considered as an integral part of the development of new treatment strategies for chronic diseases, including osteoporosis (OP). The possibility to optimize the treatment of OP, by exerting a more physiological effect on bone and simultaneously reducing the increased bone resorption and formation, is highly urgent. The system of osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor- κB and its ligand has been confirmed to play a central role in the regulation of bone metabolism. At the same time, there is strong evidence that OPG performs a key function in bone metabolism regulation, by suppressing the differentiation of osteoclasts (OC) and reducing their activity. The synthesis of OPG decreases with age in postmenopausal and glucocorticoid-induced OP. Thus, more effective bone protection needs to elevate the level of OPG, by stimulating its synthesis. Bivalos facilitates the replication of osteoblasts and the higher expression of OPG, resulting in a reduction in the differentiation and activity of OC. Thus, Bivalos positively uncouples the interrelated processes of bone metabolism. A combination of the bone-forming and antiresorptive effects of the agent leads to the recovery of bone balance in favor of bone formation. Strontium ranelate should be presently considered as a first-line safe and effective agent for the long-term treatment of women with postmenopausal OP.

Key words: postmenopausal osteoporosis, treatment, strontium ranelate.

Contact: Olga Borisovna Yershova olga-yershova@yandex.ru

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и ухудшением качества кости, что приводит к

увеличению риска переломов костей. Вызывает беспокойство нарастающая во всем мире частота ОП, что обусловлено несколькими факторами, в том числе постарением населения.

Наиболее распространен постменопаузальный ОП, который сопровождается болью и снижением активности больных, что чаще всего является результатом остеопоротических переломов (деформаций) позвонков, которые приводят к значимому снижению качества жизни [1]. Еще большую проблему представляют остеопоротические переломы проксимального отдела бедра, приводящие к инвалидизации и смерти больных. Возможность восстановления функционального статуса в настоящее время рассматривается как неотъемлемая часть разработки новых стратегий лечения хронических заболеваний, в том числе ОП.

Центральным звеном патогенеза ОП является нарушение баланса костного ремоделирования, ведущее к потере костной ткани, нарушению микроархитектоники и как следствие — к снижению прочности кости. Целью любого лечения ОП является снижение повышенного риска переломов костей. Доказана эффективность антирезорбтивных (прежде всего бисфосфонатов) и анаболических (терипаратида) препаратов для лечения и профилактики ОП. Однако действие этих препаратов основано либо только на подавлении резорбции (бисфосфонаты), либо только на стимуляции образования костной ткани (терипаратид). Вместе с тем костное ремоделирование всегда стремится к балансу, и воздействие на один из этапов процесса приводит к однотипному действию на другой. Возникает вопрос о возможности оптимизации лечения ОП путем более физиологичного влияния на костную ткань с одновременным снижением повышенной резорбции и увеличением формирования костной ткани.

Трудно переоценить роль костной ткани в организме. Содержание в костях скелета огромного запаса минералов определяет важнейшую роль костной ткани в поддержании гомеостаза. В процессе жизни кость постоянно растет, развивается и изменяется. Нормальная кость прочная и гибкая, способна противостоять нагрузке, поглощать энергию, деформируясь, но не ломаясь. Эти противоречивые свойства кости связаны с ее составом и строением. Прочность кости обусловлена наличием коллагена I типа в составе поперечно-связанных молекул коллагена, переплетенных с кристаллами гидроксиапатита. Структура кости определяет переносимый уровень нагрузок, но и нагрузка определяет структуру костной ткани. Состав и структура кости адаптируются к преобладающим нагрузкам за счет изменения размера, формы, распределения массы посредством механизма моделирования и ремоделирования костной ткани.

Рост костной ткани в детстве и постоянное ее обновление у взрослого человека происходят благодаря процессу костного ремоделирования. Кость является живой тканью и содержит различные типы клеток. В процессе обновления костной ткани ключевую роль играют два типа клеток, входящих в состав клеточных групп, названных базисными многоклеточными единицами (BMU), или единицами костного ремоделирования. Остеокласты (ОК), или клетки костной резорбции, образуются в костном мозге в результате дифференцировки и слияния клеток-предшественников ОК (пре-ОК). Основная роль ОК заключается в рассасывании (резорбции) костной ткани. Остеобласты (ОБ), или клетки, синтезирующие костную ткань, образуются в костном мозге в результате пролиферации и дифференцировки их клеток-предшественников (пре-ОБ). Их роль со-

стоит в восполнении удаленной (резорбированной) костной ткани и обновлении кости. В нормальных условиях вслед за резорбцией кости всегда происходит ее замещение новой костной тканью. Процесс резорбции и процесс формирования новой кости, составляющие цикл костного ремоделирования, взаимосвязаны, при этом объемы костной резорбции и синтеза новой костной ткани в каждой единице ремоделирования одинаковы. Таким образом, у взрослого человека имеется баланс между резорбцией кости и ее образованием.

Получены сведения и о роли остеоцитов, продуцирующих склеростин, что приводит к снижению костной формации [2]. Его синтез и выделение регулируются паратгормоном. Влияя на данный механизм, можно увеличивать формацию новой кости на уровне базисных многоклеточных единиц. Высокие уровни паратгормона усиливают костный обмен, но приводят к негативному балансу костной ткани. Однако интермиттирующее введение паратгормона тоже усиливает костный обмен, но баланс костной ткани остается позитивным с увеличением массы и силы кости.

Сегодня идет активное изучение механизмов регуляции костного ремоделирования, обеспечивающих баланс костной ткани. Подтверждено, что основную роль в регуляции костного обмена играет система остеопротегерина (OPG), рецептора активатора ядерного фактора κB (RANK) и его лиганда (RANKL). При участии этой системы происходит образование костной ткани ОБ, которые экспрессируют лиганд RANKL на своих клеточных мембранах. В то же время взаимодействие лиганда RANKL с соответствующим рецептором RANK, представленным на ОК, приводит к активации костной резорбции. В результате взаимодействия RANKL—RANK происходит регуляция дифференцировки и слияния ОК, что сопровождается повышением активности костной резорбции. Секретируемый ОК белок OPG блокирует взаимодействие RANKL—RANK и, таким образом, выступает в роли физиологического регулятора костного метаболизма. При этом для OPG убедительно доказана ключевая функция в регуляции костного обмена путем подавления дифференцировки ОК и уменьшения их активности [3]. Следует отметить, что активность синтеза OPG уменьшается с возрастом, при постменопаузальном и глюкокортикоидном ОП. Таким образом, для более эффективной защиты кости необходимо повысить уровень OPG путем стимуляции его синтеза.

Стронция ранелат — новый препарат, содержащий два атома стабильного стронция (Sr^{2+}), является профилактическим и лечебным средством при ОП, снижающим риск и вертебральных, и периферических переломов костей у женщин в постменопаузе [4—6]. Основные эффекты стронция ранелата были продемонстрированы в экспериментальных работах на животных, при этом показано предупреждение потери массы кости при увеличении костной формации и снижении костной резорбции [7, 8]. Данные результаты, полученные *in vivo*, полностью совпадают с данными *in vitro*, которые также доказывают снижение костной резорбции ОК в сочетании с увеличением костной формации ОБ при применении стронция ранелата [9, 10]. 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). В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что стронция ранелат (Бивалос) обладает двойным механизмом действия — одновременно повышает активность образования костной ткани и снижает активность резорбции. Бивалос создает новую костную ткань благодаря стимуляции пролиферации пре-ОБ. В то же время, уменьшая дифференцировку пре-ОК, стронция ранелат приводит к снижению количества зрелых ОК, подавляет активность самих ОК, что еще больше снижает костную резорбцию.

В нескольких работах показано, что стронция ранелат снижает дифференцировку и активность ОК, стимулируя клеточную пролиферацию пре-ОБ и увеличивая количество ОБ, что приводит к усилению костной формации [9—11]. Есть данные, что CaR участвует во всех стадиях развития ОБ.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что CaR может содержать не только Ca^{2+} , но еще и Sr^{2+} . Можно предположить, что именно этот рецептор определяет анаболическую активность стронция в отношении кости, что и было показано в исследовании [11]. Оказалось, что Sr^{2+} является агонистом CaR и что этот рецептор запускает механизм целой серии биологических эффектов стронция ранелата. При этом в некоторых клетках стронций является более эффективным, чем CaR, используя другие пути утилизации и модулируя клеточный ответ. Данные исследования помогают лучше понять анаболический эффект стронция ранелата в отношении ОБ.

В другом исследовании [12] обнаружены два эффекта стронция ранелата, направленных на ОБ человека: увеличение дифференцировки и минерализации с остеоподобной клеточной формацией и увеличение соотношения OPG/RANKL. Будущие исследования должны подтвердить полученные результаты у пациентов, принимающих стронция ранелат, что поможет понять механизм влияния стронция на разобщение процессов костной формации и резорбции.

Более ясное представление о двойном механизме действия стронция ранелата удалось получить после появления данных о его влиянии на повышение экспрессии OPG ОБ. Бивалос способствует репликации ОБ и повышению экспрессии OPG, что приводит к снижению дифференцировки и активности ОК. Таким образом, Бивалос позитивно разобщает взаимосвязанные процессы костного обмена. Комбинация костеобразующих и антирезорбтивных эффектов препарата Бивалос приводит к восстановлению костного баланса в пользу образования костной ткани.

Уникальное действие Бивалоса на костный метаболизм подтверждено у больных в ходе клинических исследований III фазы на основании измерения уровней костных маркеров [18]. Оказалось, что использование Бивалоса приводит к значительному повышению уровня маркеров образования кости и уменьшает уровень маркеров костной резорбции начиная с 3-го месяца лечения.

При постменопаузальном ОП снижается сила кости, что вызывает нарастание риска переломов. В свою очередь силу кости определяют микроархитектоника костной ткани, объем костного матрикса и уровень минерализации [13]. При ОП страдает как кортикальная, так и трабекулярная

кость, что определяется нарушениями микроархитектоники. Нарушение баланса костного ремоделирования, при котором костная формация недостаточно компенсирует костную резорбцию, приводит к истончению трабекул и потерям (нарушениям) трабекулярных соединений [3]. На протяжении определенного времени при прогрессировании заболевания углубляются резорбтивные лакуны, трабекулярные пластины перфорируются.

Кортикальная кость является основным компонентом длинных костей, например бедренной кости, что делает ее более ригидной. В то же время кость с большим содержанием трабекулярной ткани (например, позвонок) легче и более гибкая, активнее поглощает энергию. Оба типа кости могут быть подвержены остеопоротическим переломам, что зависит от разных факторов, включая состояние микроархитектоники.

Большинство препаратов при ОП модифицируют микроархитектонику, влияя только на один компонент костного ремоделирования. Так, бисфосфонаты снижают костную резорбцию, препараты, основанные на фрагментах паратормона, стимулируют костную формацию. Стронция ранелат — единственный антиостеопоротический препарат, влияющий в целом на процесс костного ремоделирования (на увеличение костной формации и на снижение костной резорбции), что было показано в доклинических исследованиях [8]. В исследованиях *in vitro* установлены репликация стронция ранелата на пре-ОБ и стимуляция синтеза костного матрикса в костной клеточной культуре. Параллельно препарат уменьшал костную резорбцию, снижая дифференцировку и костно-резорбтивную активность ОК [10, 11]. Такой двойной механизм действия стронция ранелата клинически проявился в значительном снижении риска остеопоротических переломов позвонков (на 41%) и бедра (на 36%) у женщин в группах высокого риска после 3 лет приема препарата в дозе 2 г/сут [6, 14]. Тот же эффект определялся и спустя 5 лет. При этом гистоморфометрическое исследование подтвердило улучшение качества кости и безопасность даже при длительном использовании высоких доз стронция ранелата [7].

Исследование «STRATOS», основанное на многокомпонентном гистологическом анализе биопсий костной ткани, показало, что лечение стронция ранелатом способствует формированию нормальной костной ткани без дефектов, в том числе минерализации [15]. 5-летний прием 2 г/сут стронция ранелата является безопасным и не нарушает первичную минерализацию образующейся костной ткани. Анализ биоптата подвздошной кости во II и III клинической стадиях исследования стронция ранелата подтвердил безопасность костной ткани в динамике при лечении женщин в постменопаузе. Полученные данные полностью доказали вмешательство препарата в диссоциацию между костной резорбцией и костной формацией: лечение стронция ранелатом стимулирует образование и трабекулярной, и кортикальной костной ткани. Изменения трабекулярной и кортикальной микроархитектоники усиливают биомеханические свойства кости и объясняют уменьшение уровня переломов костей после лечения препаратом [4, 6].

В Европейских рекомендациях 2007 г. по диагностике и лечению ОП у женщин в постменопаузе [16] отмечается, что 5-летние исследования доказали эффективность

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

стронция ранелата в отношении вертебральных и периферических переломов в большой популяции — как у более молодых женщин с остеопенией, так у женщин старше 80 лет с ОП, как с предыдущими переломами позвонков, так и без них. Снижение риска переломов бедра наблюдалось также и у женщин старше 74 лет с низкими показателями МПКТ в шейке бедра [4, 6]. Данные о клинической эффективности Бивалоса позволили российским и европейским экспертам по проблеме ОП отнести его наряду с бисфосфонатами к препаратам первой линии антиостеопоротической терапии.

По данным анализа О. Вруере и соавт. [16], взаимосвязь между изменениями МПКТ и риском переломов оказалась сильнее для переломов позвонков, чем для внепозвоночных переломов. Объяснение этому авторы видят в большем влиянии других факторов, таких как падения, обуславливающих чаще всего внепозвоночные переломы. Увеличение МПКТ, определяемое после 1 года (в шейке бедра) и через 3 года (в шейке и в целом в бедре), ассоциируется с уменьшением случаев переломов позвонков при 3-летнем лечении стронция ранелатом. Полученные данные имеют значение для мониторинга пациентов, получающих стронция ранелат.

Известно, что стронция ранелат снижает риск переломов у женщин в постменопаузе, страдающих ОП с переломами костей, качество жизни которых уже значительно снижено. Так, исследование SOTI, в котором использовали

опросник SF-36 и QUALIOST-модуль, показало, что лечение стронция ранелатом улучшало качество жизни женщин по сравнению с группой плацебо [17]. Препарат оказывал положительный эффект на эмоциональную сферу и физическую активность. Достоверно больше пациентов, получавших стронция ранелат, отметили отсутствие болей в спине уже спустя 1 год после начала лечения.

Изучение эффективности и безопасности стронция ранелата продолжается. К настоящему времени достоверно известно, что длительное и непрерывное в течение 8 лет лечение препаратом в дозе 2 г/сут позволяет статистически достоверно снизить число внепозвоночных переломов, переломов бедра и переломов позвонков у женщин с постменопаузальным ОП. В экспериментальных исследованиях 2009—2010 гг. [18—21] показано, что стронция ранелат ускоряет сращивание переломов костей, формируя более прочную костную мозоль по сравнению с терипаратидом; способствует большей механической фиксации имплантатов за счет улучшения их остеоинтеграции в сочетании с позитивным влиянием на микроархитектонику кости. Исследования в этом направлении продолжаются. Новые данные позволяют расширить показания к приему препарата.

Таким образом, стронция ранелат следует рассматривать как безопасный и эффективный препарат первой линии для длительного лечения женщин с постменопаузальным ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silverman S.L., Minshall M.E., Shen W. et al. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001;44:2611—9.
2. Rizzoli R. Control of bone turnover and bone balance: a target for antiosteoporosis treatment. *Medicographia* 2007;29(2):133—6.
3. Monique E.A., Jing Y., Genant H.K. Histomorphometric and μ CT Analysis of Bone Biopsies From Postmenopausal Osteoporotic Women Treated With Strontium Ranelate. *JBMR* 2008;23:215—22. Published Online.
4. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;305:459—68.
5. Meunier P.J., Slosman D.O., Delmas P.D. et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: the STRATOS 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060—6.
6. Reginster 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 Endocrinol Metab* 2005;90:2816—22.
7. Canalis E., Hott M., Deloffre P. et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18:517—23.
8. Marie P.J., Ammann P., Boivin G. et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121—9.
9. 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.
10. Takahashi N., Saaki T., Tsouderos Y. et al. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Mineral Res* 2003;18:1082—7.
11. Chattopadhyay N., Quinn S.J., Kifor O. et al. The calcium-sensing receptor (CaR) in involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochemical Pharmacol* 2007;438—47.
12. Boivin G., Meunier P.J. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporosis Int* 2003;14(Suppl.3):S19—S24.
13. Seeman E., Delmas P.D. Bone quality the material and structural basis on bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250—61.
14. Marquis P., Roux C. et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2008;19:503—10.
15. Kanis J.A., Burlrt N., Cooper C. et al. European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2007.
16. Bruyere O., Roux C., Dettelleux J. et al. Relation between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3076—81.
17. Reginster J.Y., Felsenberg D., Boonen S. et al. Effect of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo controlled trial. *Arthr Rheum* 2008;58(6):1687—95.
18. Habermann B., Kafchitsas K. et al. Strontium Ranelate Enhances Callus Strength More Than PTH 1-34 in an Osteoporotic Rat Model of Fracture Healing. *Calcif Tissue Int* DOI 10.1007/s00223-009-9317-9. 2009.
19. Li V.F., Luo E., Feng G. et al. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats. *Osteoporosis Int* DOI 10.1007/s00198-009-1140-6. 2009.
20. Li Y., Feng Y. Strontium Ranelate Treatment Enhances Hydroxyapatite-Coated Titanium Screws Fixation in Osteoporotic Rats. *J Of Orthopaedic Res* DOI 10.1002/jor.21050. 2010.
21. Maimoun L., Brennan T.C Strontium Ranelate improves implant osseointegration. *Bone* 09771. 2010 (Article in press).