Стронция ранелат – препарат для лечения остеоартроза

О.А. Никитинская
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Проблема предупреждения прогрессирования заболевания у больных остеоартрозом (ОА) остается актуальной. Несмотря на предложенные фармакологические, нефармакологические и хирургические методы лечения ОА существует клиническая потребность в препаратах, оказывающих структурно-модифицирующее действие, способных замедлять или предупреждать дегградацию хряща и уменьшать клинические проявления болезни. Результаты 3-летнего интернационального рандомизированного клинического исследования продемонстрировали весомые доказательства симптом- и структурно-модифицирующего действия стронция ранелата у женщин и мужчин с клинически первичным ОА коленного сустава. Применение стронция ранелата в клинической практике открывает новые перспективы для предупреждения прогрессирования заболевания у больных ОА коленных и тазобедренных суставов.

Ключевые слова: остеоартроз, стронция ранелат, структурно-модифицирующие препараты для лечения остеоартроза.
Контакты: Оксана Анатольевна Никитинская epid@irramn.ru

Strontium ranelate is a drug to treat osteoarthritis

O.A. Nikitinskaya

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

To prevent disease progression in patients with osteoarthritis (OA) remains a challenging problem. Despite the proposed drug, non-drug, and surgical treatments for OA, there is a clinical need for medications that have a structure-modifying effect and are able to delay or prevent cartilage degradation and to alleviate the clinical manifestations of the disease. A 3-year international randomized clinical trial has demonstrated strong evidence for the symptom- and structure-modifying effect of strontium ranelate in female and male patients with clinical primary knee OA. The clinical use of the drug opens up new prospects for preventing the progression of the disease in patients with knee and hip OA.

Key words: osteoporosis, strontium ranelate, structure-modifying drugs for osteoarthritis treatment.
Contact: Oksana Anatolyevna Nikitinskaya epid@irramn.ru

Остеоартроз (ОА) представляет собой группу заболеваний суставов различной этиологии, имеющих сходные морфологические, биологические и клинические проявления, сопровождается болью и ограничением движений в пораженных суставах, приводит к инвалидности и является серьезной проблемой здравоохранения, так как встречается у 10% населения мира [1]. ОА относится к заболеваниям, частота которых увеличивается с возрастом, 40% лиц старше 65 лет страдают ОА коленных или тазобедренных суставов [1, 2]. Предполагается, что количество больных ОА в ближайшие годы во много раз увеличится из-за общей тенденции к старению населения, поэтому проблема оказания помощи больным ОА с целью предупреждения прогрессирования заболевания остается актуальной.

Современные рекомендации по ведению пациентов с ОА предусматривают различные методы лечения, среди которых есть как фармакологические, так и нефармакологические, направленные преимущественно на уменьшение клинических проявлений болезни [3, 4]. Использование физиотерапии, специальных упражнений и снижение массы тела могут способствовать уменьшению боли в суставах и увеличению их функциональной способности, на это же направлено и назначение парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) и препаратов гиалуроновой кислоты. На сегодняшний день для лекарственных средств, называемых препаратами замедленного

действия (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), например хондроитина сульфата или глюкозамина, доказано только влияние на симптомы ОА. Данные исследований о структурно-модифицирующем действии этих средств противоречивы. В большинстве случаев применения перечисленных способов лечения бывает недостаточно, болезнь продолжает прогрессировать, и часто единственным вариантом лечения ОА становится операция по замене сустава. Поэтому необходимы новые подходы к терапии ОА, поиск препаратов с болезнь- и структурно-модифицирующим действием.

Долгое время считалось, что ОА – заболевание, связанное с увеличением катаболизма матрикса суставного хряща, и только недавно было признано, что при ОА поражаются все структуры сустава, в том числе субхондральная кость [5]. Тем не менее остается неизвестным, что является основным пусковым механизмом болезни – изменения в хряще или в субхондральной кости, либо в них обоих. Однако ясно, что субхондральная кость играет важную роль как в патогенезе заболевания, так и в выраженности его клинических проявлений – боли (болезненность в суставе при микропереломах субхондральной кости) [5, 6]. Большое значение для ремоделирования костной ткани имеют системы RANK/RANKL/OPG, Wnt и костных морфогенетических протеинов. Исследования последних лет свидетельствуют о возможном влиянии антиостеопоротических препаратов посредством модулирования хондрогенеза, в том числе че-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Рис. 1. Влияние стронция ранелата (бивалос) на ширину суставной щели через 3 года лечения (адаптировано из [22]). О — оценка (среднеквадратическая погрешность — СП) разницы: бивалос 1 г/сут минус плацебо и бивалос 2 г/сут минус плацебо

Рис. 2. Влияние стронция ранелата (бивалос) на рентгенологическое прогрессирование ОА [22]). Здесь и на рис. 5: ОСП — относительное снижение риска; NNT — количество пациентов, которых необходимо лечить для предупреждения 1 неблагоприятного исхода

резорбтивное действие, — продемонстрировано его положительное влияние на гистоморфометрические параметры субхондральной кости, уровень маркеров деградации коллагена и уменьшение частоты формирования и площади остеофитов [10]. В двух рандомизированных клинических исследованиях симптоматического и потенциального структурно-модифицирующего эффекта другого бисфосфоната — ризедроната — у пациентов с ОА коленных суставов было показано, что его использование приводило к уменьшению уровня маркеров деградации хряща, определяемых в моче, однако не способствовало достоверному улучшению клинического течения ОА и замедлению его рентгенологического прогрессирования [11, 12].

Стронция ранелат (бивалос), широко используемый для лечения остеопороза (ОП), обладает двойным механизмом действия на костное ремоделирование, которое осуществляется через кальцийчувствительные рецепторы [13, 14], экспрессированные на различных костных клетках (остеокластах, остеобластах, остеоцитах). Эти рецепторы присутствуют также на хондроцитах. Антирезорбтивное действие стронция ранелата осуществляется путем модуляции рецептора-активатора ядерного фактора κB системы RANK/RANKL/OPG, которая необходима для остеокластогенеза [15]. Формирование кости, как было показано в доклинических исследованиях, увеличивается за счет влияния стронция ранелата на репликацию остеобластов и стимуляцию их дифференцировки. Эффективность стронция ранелата при ОП в отношении снижения риска переломов позвонков и внепозвоночных переломов была показана в двух крупных исследованиях SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) и TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) с участием более 6500 женщин с постменопаузальным ОП.

Влияние стронция ранелата на субхондральную кость человека было исследовано *in vitro* при сравнении об-

раз рез изменение экспрессии RANKL [7]. Кроме того, исследования патогенеза ОА показали, что Wnt-b-катениновый сигнал и другие сигнальные молекулы могут играть важную роль в развитии ОА посредством влияния на процессы эндохондрального окостенения, включая воздействие на мутации определенных генов и апоптоз хондроцитов [8, 9].

В экспериментальных исследованиях с использованием при ОА алендроната — бисфосфоната, оказывающего анти-

разцов нормальной кости и кости при ОА. Было показано, что стронция ранелат ингибирует резорбцию субхондральной кости путем регулирования деятельности матричной металлопротеиназы (MMP2 и MMP9), остеопротегина (OPG) и RANKL, выделяемых костными клетками, в частности остеобластами [16]. Так, при введении стронция ранелата уровень экспрессии MMP2 и MMP9 в остеобластах субхондральной кости больных ОА достоверно снижился

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

(для MMP2 — 1 мМ: $p \leq 0,005$ и $p \leq 0,02$ соответственно и 2 мМ: $p \leq 0,003$ и $p \leq 0,007$ и для MMP9 — 0,1 мМ ($p \leq 0,05$). В клетках здоровых пациентов отмечалось повышение экспрессии OPG при добавлении стронция ранелата в дозе 2 мМ, а у больных уровень экспрессии и синтез OPG были достоверно выше (соответственно $p \leq 0,02$ и $p \leq 0,002$) при использовании стронция ранелата в дозе 1 и 2 мг. В дополнение к этому установлено, что стронция ранелат может влиять на дисбаланс катаболизма и анаболизма хряща, возникающий при ОА, так как он *in vitro* стимулирует формирование матрикса хряща путем усиления стимулирующего действия инсулиноподобного фактора роста I (IGF1) на синтез протеогликанов, уровень которых, как известно, снижается при ОА за счет уменьшения окислительного повреждения хряща и не влияет на деградацию хряща, т. е. на повреждающие эффекты интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) [17].

Хорошо известно, что с прогрессированием ОА как коленных, так и тазобедренных суставов хорошо коррелирует биохимический маркер деградации коллагена II типа (СТХ-II) [18]. Изменения в субхондральной кости у пациентов с ОА коленных суставов, визуализируемые как отек костного мозга при исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии, также напрямую связаны с экскрецией СТХ-II с мочой [19]. При post-hoc-анализе исследования TROPPOS оценивали влияние стронция ранелата на уровень маркеров деградации хряща (соотношение в моче уровня СТХ-II и креатинина — СТХ-II/сг) и костной ткани (уровень СТХ-I в сыворотке крови). Анализ результатов исследования 2617 женщин в постменопаузальном периоде (средний возраст — $75,7 \pm 4,4$ года) с ОП, 22% из которых имели и ОА, показал, что уровень СТХ-II у пациенток с ОА в начале лечения был достоверно выше, чем у женщин без ОА ($p < 0,0001$), тогда как уровень СТХ-I не зависел от наличия данного заболевания. Применение стронция ранелата приводило к снижению уровня СТХ-II с 3-го месяца исследования по сравнению с исходными данными с достоверным снижением показателя на 36-м месяце лечения ($p < 0,001$) [20]. Уровень соотношения СТХ-II и креатинина был на 15–20 % ниже в группе пациенток, получавших стронция ранелат, по сравнению с данными женщин без ОА на протяжении всего периода наблюдения. Хотя изучение влияния стронция ранелата на течение ОА не являлось целью основного исследования, полученные результаты post-hoc-анализа позволили предположить, что стронция

Рис. 3. Влияние стронция ранелата (бивалос) на общий показатель WOMAC (адаптировано из [22])

Рис. 4. Влияние стронция ранелата (бивалос) на боль по шкале WOMAC (адаптировано из [22])

ранелат оказывает действие не только на субхондральную кость, но и на хрящевую ткань.

Был проведен еще один post-hoc-анализ данных 1105 пациенток, включенных в исследования SOTI и TROPPOS, с ОП и сопутствующими рентгенологическими признаками ОА позвоночника, целью которого было оценить влияние терапии стронция ранелатом в течение 3 лет на прогрессирование изменений в позвоночнике [21]. Оценку ОА позвоночника проводили по общему счету Лейна, рассчитанному для каждого межпозвоночного промежутка поясничного отдела позвоночника с учетом сужения высоты межпозвоночного промежутка (в баллах), величины остеофитов, выраженности склероза замыкательных пластинок. Показатели общего счета оценки ОА позвоночника за 3 года ухудшились у 9,9% пациенток, получавших строн-

Рис. 5. Влияние стронция ранелата (бивалос) на риск рентгенологического и клинического прогрессирования ОА (адаптировано из [22])

ция ранелат, в то время как в группе плацебо прогрессирование ОА было отмечено у 17,1% участниц, т. е. снижение прогрессирования ОА позвоночника среди принимавших стронция ранелат составило 42% по сравнению с плацебо (ОР 0,58; 95% ДИ 0,42–0,79; $p=0,0005$). Кроме того, у получавших стронция ранелат меньше прогрессировало снижение высоты межпозвоночных промежутков, и разница между группами лечения и контроля к концу 3-го года терапии по этому показателю составила 33% ($p<0,03$). В ходе исследования оценивали выраженность вертебрального болевого синдрома по 5-балльной шкале Ликерта (в исследовании SOTI), и к концу наблюдения 34% женщин из группы терапии стронция ранелатом перестали испытывать боль в спине ($p<0,03$).

Результаты описанных доклинических и клинических исследований у пациенток с ОП позволили предположить, что стронция ранелат может оказывать структурно-модифицирующее действие на хрящ и субхондральную кость и замедлять прогрессирование ОА. Поэтому было предпринято 3-летнее двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Strontium Ranelate Efficacy in Knee Osteoarthritis Trial (SEKOIA) в 18 странах, целью которого было изучение влияния стронция ранелата на рентгенологическое и клиническое прогрессирование ОА коленных суставов [22]. В этом исследовании принимали участие 1683 пациента: мужчины и женщины в возрасте 50 лет и старше (средний возраст – 63 года, 70% – женщины) с симптоматическим первичным ОА коленного сустава согласно клиническим и рентгенологическим критериям Американской коллегии ревматологов. Участники были разделены на 3 группы: принимавшие стронция ранелат в дозе 1 или 2 г в день и плацебо. Длительность исследования составила 3 года. Пациенты, включенные в исследование, должны были в течение большей части предшествующего месяца иметь боль в коленном суставе интенсивностью ≥ 40 мм по ВАШ и II или III рентгенологическую стадию ОА по Келлгрену–Лоуренсу, а также ширину суставной щели от 2,5 до

5 мм с преимущественным поражением медиальных отделов коленного сустава.

Через 3 года сужение ширины суставной щели (ССЩ) составило: в группе плацебо $-0,37 \pm 0,59$ мм, в группах пациентов, принимавших стронция ранелат в дозе 1 г/сут $-0,23 \pm 0,56$ мм и в дозе 2 г/сут $-0,27 \pm 0,63$ мм. Прогрессирование ССЩ в группе плацебо было достоверно более выраженным по сравнению с обеими группами лечения стронция ранелатом ($p<0,001$ при дозе 1 г/сут и $p=0,018$ при дозе 2 г/сут; рис.1). Так, при применении стронция ранелата в дозе 2 г/сут показатель ССЩ был на 27% меньше, чем при использовании плацебо. У пациентов, принимавших стронция ранелат в течение 3 лет, по данным рентгенографии наблюдалось достоверное уменьшение потери суставного хряща примерно через 1 год терапии. Доля пациентов с клиническими проявлениями

прогрессирования разрушения хряща (ССЩ $\geq 0,5$ мм) в группе больных, принимавших 2 г/сут стронция ранелата, достоверно уменьшилась на 23% ($p=0,012$) по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо (рис.2). Экскреция СТХ-II с мочой была достоверно ниже в обеих группах лечения по сравнению с показателями группы плацебо ($p=0,003$ при дозе 2 г/сут и $p=0,021$ при дозе 2 г/сут).

Улучшение показателя ССЩ при применении стронция ранелата сопровождалось улучшением клинических симптомов ОА, оцененных по шкале WOMAC и ВАШ, но только у тех пациентов, которые получали препарат в дозе 2 г/сут. Так, в группе принимавших 2 г/сут стронция ранелата по сравнению с группой плацебо отмечалось достоверное улучшение как общего показателя WOMAC ($p=0,045$; рис.3), так и показателей субшкалы боли в анкете WOMAC ($p=0,028$; post-hoc-анализ; рис.4). При этом у пациентов с диагностированным сопутствующим ОА тазобедренного сустава на фоне приема стронция ранелата улучшение структуры коленного сустава и его функции сопровождалось уменьшением боли в тазобедренном суставе, вызванной ОА.

Относительный риск рентгенологического и клинического прогрессирования, которое характеризовалось проявлениями разрушения хряща (ССЩ $\geq 0,5$ мм) и недостаточным снижением уровня боли в коленном суставе ($\leq 20\%$ по субшкалам боли анкеты WOMAC), достоверно уменьшился на 44% ($p=0,008$) в группе пациентов, получавших 2 г/сут стронция ранелата (рис.5).

Как известно, рентгенологическое прогрессирование является предиктором хирургического лечения ОА коленного сустава. По результатам исследования SEKOIA, уменьшение числа больных с рентгенологическим прогрессированием ОА на фоне терапии бивалосом позволяет думать об уменьшении числа пациентов, нуждающихся в эндопротезировании коленного сустава вследствие ОА. В результате последующего анализа установлено, что стронция ранелат

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

помогает уменьшить число пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении ОА коленного сустава.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что стронция ранелат в дозе 1 или 2 г/сут обладает структурно-модифицирующими свойствами, но только в дозе 2 г/сут он оказывает еще и симптом-модифицирующее действие при ОА коленных суставов. Профиль безопасности в обеих группах стронция ранелата был такой же, как и у пациентов группы плацебо. Тяжелые синдромы гиперчувствительности в ходе исследования не наблюдались, ежегодная частота веноз-

ных тромбозов при терапии стронция ранелатом в дозе 1 или 2 г/сут и плацебо составила 0,4; 0,2 и 0,1 на 100 пациентов в год соответственно.

Результаты 3-летнего исследования эффективности стронция ранелата у пациентов с ОА коленного сустава позволили расширить показания для применения этого препарата, и теперь наряду с лечением постменопаузального ОП и ОП у мужчин с целью снижения переломов бивалос 2 г в день рекомендован для лечения ОА коленного и тазобедренного суставов для замедления прогрессирования разрушения хряща.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthr Rheum* 2008;58:26–35.
2. Dawson J., Linsell L., Zondervan K. et al. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:497–504.
3. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III. Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartil* 2010;18: 476–99.
4. Matthews G.L., Hunter D.J. Emerging drugs for osteoarthritis. *Expert Opin Emerg Drugs* 11;16:479–91.
5. Kwan T.S., Lajeunesse D., Pelletier J.P. et al. Targeting subchondral bone fortreating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheum* 2010;24:51–70.
6. Karsdal M.A., Leeming D.J., Dam E.B. et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartil* 2008;16:638–46.
7. Tat S.K., Pelletier J.P., Velasco C.R. et al. New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? *Keio J Med* 2009;58(1):29–40.
8. Schett G., Zwerina J., David J.P. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nat Clin Pract Rheum* 2008;4(9):473–80.
9. Diarra D., Stolina M., Polzer K. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodelling. *Nat Med* 2007;13(2):156–63.
10. Hayami T., Pickarski M., Wesolowski G.A. et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthr Rheum* 2004;50(4):1193–206.
11. Bingham C.O. 3rd, Buckland-Wright J.C., Garnero P. et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthr Rheum* 2006;54:3494–507.
12. Spector T.D., Conaghan P.G., Buckland-Wright J.C. et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial. *Arthr Res Ther* 2005;7:625–33.
13. Chattopadhyay N., Quinn S.J., Kifor O. et al. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol* 2007;74:438–47.
14. Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone* 2008;42:1131–6.
15. Atkins G.J., Welldon K.J., Halbout P. et al. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteopor Int* 2009;20:653–64.
16. Tat S.K., Pelletier J.P., Mineau F. et al. Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodelling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone* 2011;49:559–67.
17. Henrotin Y., Labasse A., Zheng S.X. et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Miner Res* 2001;16:299–08.
18. Reijman M., Hazes J.M., Bierma-Zeinstra S.M. et al. A new marker of osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthr Rheum* 2004;50:2471–8.
19. Garnero P., Peterfy C., Zaim S., Schoenharth M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2005;52:2822–9.
20. Alexandersen P., Karsdal M.A., Byrjalsen I. et al. Strontium ranelate effect in postmenopausal women with different clinical levels of osteoarthritis. *Climacteric* 2010;14:236–43.
21. Bruyere O., Delferriere D., Roux C. et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:335–9.
22. Cooper C., Reginster J.Y., Chapurlat R. Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Cur Med Res Opin* 2012;28(2):231–9.