



Г. Н. РОМАНОВ, Н. Ф. ЧЕРНОВА,
Т. И. МОСКВИЧЕВА, О. Л. ЭЙСМОНТ

РОЛЬ СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Гомельский государственный медицинский университет, РНПЦ радиационной медицины и экологии человека Минздрава Республики Беларусь, РНПЦ травматологии и ортопедии Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Оценить эффективность приема стронция ранелата в течение 12 мес у пациенток в период менопаузы.

Материал и методы. Обследовали 35 женщин старше 50 лет, у которых менопауза наступила не ранее 30 лет. Показанием для назначения стронция ранелата считали наличие в анамнезе низкотравматического перелома типичной локализации или инструментально верифицированного остеопороза. Исследование проводили в рентгеновском отделении РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. Для обработки результатов применяли методы статистического анализа сравнения средних, включающие тест Стьюдента и *t*-критерий для зависимых выборок нормально распределенных данных.

Результаты. Лечение с применением стронция ранелата привело к значимому увеличению минеральной плотности костной ткани у обследуемых пациенток независимо от наличия переломов в анамнезе.

Заключение. Стронция ранелат является эффективным препаратом, который при длительном применении приводит к значимому абсолютному увеличению минеральной плотности костной ткани как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. Назначение стронция ранелата пациенткам с остеопорозом является эффективной терапией.

Ключевые слова: стронция ранелат, пациентки, остеопороз, минеральная плотность костной ткани.

Остеопороз является хроническим заболеванием, которое требует длительной терапии. В связи с этим очень важно оценить эффективность и безопасность различных методов лечения с учетом длительности периода терапии. Существует несколько медикаментозных вариантов лечения остеопороза: от прямого антирезорбтивного действия с помощью группы бисфосфонатов (БФ) до анаболического воздействия препаратами паратиреоидного гормона. Единственным представителем отдельной группы лекарственных средств для лечения

остеопороза является стронция ранелат. Механизм его действия заключается в положительном воздействии на 2 противоположных процесса, протекающих в костной ткани. С одной стороны, стронция ранелат снижает скорость резорбции, с другой — способствует восстановлению костной метаболической единицы [1]. Эффективность стронция ранелата в снижении риска переломов позвоночника и проксимального отдела бедра (ПОБ) у женщин в период постменопаузы была доказана в двух международных плацебоконтролируемых исследованиях: SOTI и TROPPOS [2, 3]. Несмотря на очевидные достоверные результаты, полученные в течение 5 лет, проведено исследование с увеличением сроков наблюдения до 10 лет, что подтвердило долгосрочную высокую эффективность стронция ранелата в предотвращении развития остеопоротических переломов [4].

Целью настоящего исследования является оценка эффективности приема стронция ранелата в течение 12 мес на основании данных денситометрического исследования у пациенток в период менопаузы.

Материал и методы

Проведение исследования организовано в рамках кабинета метаболических нарушений РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. Для участия были приглашены женщины старше 50 лет, у которых наступила менопауза не ранее 30 лет. Показаниями для назначения стронция ранелата считали наличие в анамнезе низкотравматического перелома типичной локализации (предплечье, проксимальный отдел бедра или позвонок) или инструментально верифицированный остеопороз по результатам осевой двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Количественную оценку минеральной плотности костной ткани (МПК) проводили по первым 4-м поясничным позвонкам и проксимальному отделу бедра («LUNAR Prodigy», фирма «GE», США, с программным обеспечением CORE v 8.5). Исследование проводили в рентгеновском отделении РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (заведующий отделением А. Е. Филюстин). Диагноз «остеопороз» выставляли на основании расчета стандартного отклонения $\leq -2,5$ от средних значений МПК популяции здоровых субъектов молодого возраста (*T*-критерий) базы данных денситометра по максимально доступному ко-

личеству поясничных позвонков (L_1-L_{IV}), но не менее двух, а также по минимальному значению Т-критерия проксимального отдела бедра интактной (в случае протезирования) конечности [5]. В исследование не включались пациентки, перенесшие травматические переломы в результате дорожно-транспортных происшествий и падений. Назначали стронция ранелат (2 г) 1 раз в сутки перед сном, предварительно растворенный в стакане воды. Дополнительно рекомендовали прием 1000 мг кальция и 400—800 МЕ витамина D ежедневно. Факт потребления витамина D и элементарного кальция с продуктами питания в рамках исследования не учитывали. Денситометрическое исследование проводили до назначения стронция ранелата и повторно не ранее чем через 12 мес с целью оценки динамики изменения МПК. Минимально значимым изменением МПК в динамике считали превышение порога ошибки метода денситометрического измерения, равного 1,5%. Ключевой точкой оценки эффективности применения стронция ранелата являлось увеличение повторно измеренного МПК L_1-L_{IV} , шейки бедренной кости (ШБК) и ПОВ (total), выраженное в процентах. Динамику прироста (%) для каждой зоны исследования рассчитывали по формуле:

$$\text{Прирост (\%)} = \frac{\text{МПК}_{\text{повт.}} \times 100\%}{\text{МПК}_{\text{нач.}}} - 100\%$$

где $\text{МПК}_{\text{повт.}}$ — результаты контрольного исследования МПК после лечения;

$\text{МПК}_{\text{нач.}}$ — результаты исследования МПК до начала лечения.

Для обработки результатов применяли методы статистического анализа сравнения средних, включающие тест Стьюдента и t-тест для зависимых выборок нормально распределенных данных (согласно тесту Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка; $P > 0,05$). В случае непараметрического распределения данных оценку значимости различий проводили с применением теста Манна—Уитни с уровнем значимости $P < 0,05$. Результаты исследования представлены в виде среднего значения (стандартное отклонение) или с указанием доверительного интервала [–95% ДИ; +95% ДИ].

Результаты и обсуждение

Обследовали 35 женщин 50—78 лет с естественной менопаузой. Диагноз постменопаузального остеопороза выставляли на основа-

нии данных денситометрического исследования на первичном визите либо по наличию в анамнезе низкотравматических переломов типичной локализации (предплечье, позвоночник или ПОВ) в возрасте старше 50 лет. Общая характеристика группы исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациенток

| Показатель | Числовое значение |
|--|-------------------|
| Количество пациенток, n | 35 |
| Средний возраст, лет | 61,9 (8,0) |
| Возраст наступления менопаузы, лет | 46,4 (4,7) |
| ИМТ, кг/м ² | 26,0 (5,0) |
| Масса, кг | 65,3 (11,9) |
| Т-критерий L_1-L_{IV} | -2,6 [-2,9; -2,4] |
| Т-критерий правой ШБК | -1,7 (0,8) |
| Т-критерий левой ШБК | -1,8 (0,6) |
| Переломы в анамнезе: | |
| да | 15 (42,9%) |
| нет | 20 (57,1%) |
| Получали ранее антирезорбтивную терапию: | |
| да | 10 (28,6%) |
| нет | 25 (71,4%) |

У женщин, включенных в исследование, выявлено более выраженное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника, чем в ШБК. К моменту первого визита 15 (42,9%) пациенток ранее уже перенесли низкотравматические переломы ПОВ (3 женщины), позвоночника (4) и предплечья (8). Большинство пациенток (71,4%) ранее не получали специфическую терапию по поводу остеопороза, однако 10 пациенткам ранее назначали лекарственные средства из группы БФ. Причиной смены терапии была недостаточная эффективность прироста МПК и плохая переносимость на фоне лечения производными бисфосфоновых кислот.

В дальнейшем всем обследованным пациенткам назначали стронция ранелат не менее 12 мес в стандартной дозировке согласно рекомендациям компании-производителя. Основным объективным инструментальным показателем, отражающим эффективность антиостеопоротической терапии, является повторное денситометрическое исследование. Минимальный срок для оценки изменений в области ПОВ и позвоночника — 12 мес. При повторном исследовании необходимо учитывать погрешность метода денситометрии, которая составляет

1,5%. Средние значения увеличения МПК с учетом доверительных интервалов по различным зонам исследования представлены на рис. 1.

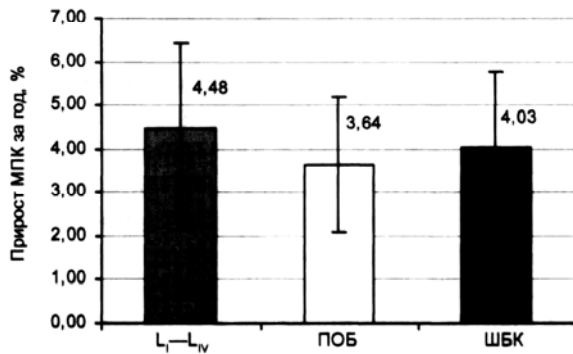


Рис. 1. Изменение МПК у обследованных пациенток на фоне приема стронция ранелата в течение 12 мес

Наибольший прирост МПК отмечен в поясничном отделе позвоночника, который составил 4,48% за год. Достоверные положительные изменения МПК выявлены в ПОБ и ШБК, они превышали погрешность метода (1,5%) с учетом нижнего доверительного интервала. Важным аспектом изучения эффективности препарата является способность оказывать влияние на МПК у пациенток, перенесших ранее низкотравматические переломы. В группу исследования вошли 15 (42,9%) пациенток, у которых в прошлом регистрировались переломы в возрасте старше 50 лет. На рис. 2 представлены результаты дифференцированной оценки эффективности стронция ранелата у пациенток в зависимости от наличия переломов в анамнезе.

Сравнительный анализ выявил, что лечение с применением стронция ранелата привело к значимому увеличению МПК у всех обследуемых пациенток независимо от наличия переломов в анамнезе.

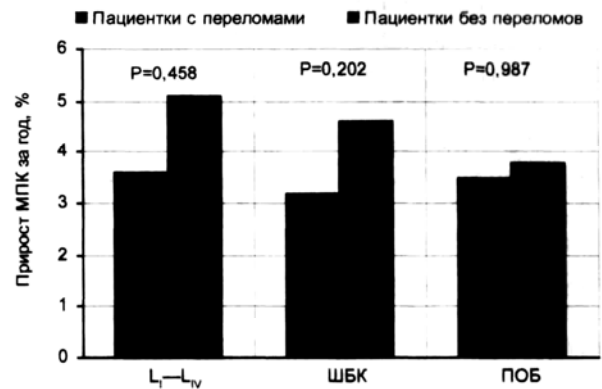


Рис. 2. Влияние стронция ранелата на показатели МПК у пациенток в зависимости от перенесенных ранее остеопоротических переломов

При планировании дизайна настоящего исследования допускалось включение пациенток, которые ранее уже получали другие виды антиостеопоротической терапии. Наиболее часто в клинической практике применяются лекарственные средства из группы БФ, которые угнетают процессы резорбции в костной ткани. Согласно проведенному опросу, 10 пациенток ранее принимали БФ, но по различным причинам (побочные эффекты, плохая переносимость и т. д.) не смогли продолжить длительную антирезорбтивную терапию. Стронция ранелат имеет совершенно иной механизм действия и способ приема, что позволило изменить вид терапии при остеопорозе с применением другого препарата. По окончании срока наблюдения провели сравнительный анализ ряда параметров у обследованных пациенток в зависимости от предшествующей терапии (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у пациенток в подгруппах при одинаковом возрасте и с идентичными антропометрическими данными стронция ранелат оказался эффективным лекарственным

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от предшествующего лечения

| Показатель | Пациентки | | P |
|---|---------------------------|------------------------------|-------|
| | ранее принимали БФ (n=10) | ранее не принимали БФ (n=25) | |
| Возраст, лет | 60,4 (8,0) | 62,5 (8,1) | 0,612 |
| Рост, см | 159,5 (6,1) | 158,3 (6,8) | 0,756 |
| Масса, кг | 61,1 (10,4) | 67,1 (12,2) | 0,132 |
| ИМТ, кг/м ² | 24,2 (5,3) | 26,8 (4,8) | 0,141 |
| Возраст наступления менопаузы, лет | 45,9 (3,6) | 46,6 (5,2) | 0,355 |
| T-критерий L ₁ -L _{IV} | -3,1 (0,8) | -3,4 (0,8) | 0,481 |
| T-критерий ШБК | -2,0 (0,6) | -2,1 (0,7) | 0,756 |
| Динамика прироста МПК L ₁ -L _{IV} , % | 2,08 [-1,75; 5,79] | 6,13 [1,70; 8,99] | 0,064 |
| Динамика прироста МПК ШБК, % | 3,78 [1,88; 8,83] | 3,63 [1,69; 6,03] | 0,957 |

средством, способствующим увеличению МПК, независимо от предшествующей терапии. Однако динамика абсолютного прироста МПК в поясничном отделе позвоночника была несколько лучше у пациентов, которые ранее не принимали БФ. Это может быть связано с тем, что лекарственные средства из группы БФ оказывают угнетающее действие не только на процессы резорбции, но и на уровень костеобразования. Хотя в настоящем исследовании не были достигнуты статистически значимые различия вследствие немногочисленности групп, эти данные имеют клиническое значение и должны учитываться при планировании антиостеопоротической терапии.

Задачами данного исследования не являлись изучение переносимости препарата и учет побочных эффектов. По данному направлению уже проведено достаточно много крупномасштабных рандомизированных исследований. Группой сравнения, как правило, были пациенты, принимающие либо плацебо, либо лекарственные средства из группы БФ. Так, по результатам исследования SOTI, общая переносимость стронция ранелата была сходной с пациентами из группы плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами явились умеренная тошнота и диарея (6,1% в сравнении с 3,6% в группе плацебо). Следует отметить, что разница между этими группами по частоте встречаемости указанных побочных эффектов была неразличима уже после первых 3 мес лечения. В исследование

TROPOS были включены пациентки пожилого возраста (77 лет), у которых, по сравнению с группой плацебо, тошнота (7,2% vs 4,4%), диарея (6,7% vs 5,0%) и головная боль (3,4% vs 2,4%) встречались не чаще, чем у женщин в группе более молодого возраста.

Результаты изучения побочных эффектов в исследованиях SOTI и TROPOS позволили сделать вывод только в отношении тошноты и диареи, частота которых в начале терапии превышает 2%. Указанные ранее данные о повышении в сыворотке крови креатинфосфокиназы и увеличение значимого риска венозного тромбоза в дальнейшем не подтвердили своей актуальности [6]. Суммарные данные по побочным эффектам и их частоте на фоне приема БФ и стронция ранелата представлены в табл. 3 [7].

Таким образом, пациентки, принимающие лекарственные препараты из группы БФ, имеют более высокую вероятность возникновения побочных эффектов по сравнению с получающими терапию стронция ранелатом.

Выводы

1. Стронция ранелат является эффективным препаратом, который при длительном применении приводит к значимому абсолютному увеличению минеральной плотности костной ткани как в поясничном отделе позвоночника (+4,48% за год), так и в шейке бедренной кости (+4,03% за год).

Таблица 3

Продолженные частые лекарственные побочные эффекты при лечении пациенток с остеопорозом

| Побочный эффект | Частота | Характерность | Свойственность | Дозозависимость | Продолжительность |
|----------------------------|-----------|---------------|----------------|-----------------|-------------------|
| Бисфосфонаты | | | | | |
| ЖКТ (<i>per os</i>) | ≥1/100 | ++ | ++ | + | + |
| Мышечные боли | ≥1/100 | + | + | - | + |
| Острофазовые реакции (в/в) | ≥1/100 | ++ | ++ | + | + |
| Фибрилляция предсердий | <1/10 000 | - | - | - | - |
| Атипичные переломы | <1/10 000 | ± | - | - | + |
| Остеонекроз челюсти | <1/10 000 | - | - | - | - |
| Почечная недостаточность | <1/10 000 | + | + | + | + |
| Гиперчувствительность | <1/10 000 | + | + | - | + |
| Стронция ранелат | | | | | |
| Венозный тромбоз | <1/10 000 | + | - | - | - |
| Гиперчувствительность | <1/10 000 | + | - | - | + |

2. Независимо от перенесенных ранее переломов стронция ранелат способствует достоверному повышению минеральной плотности костной ткани у пациенток с остеопорозом.

3. Назначение стронция ранелата у пациенток с остеопорозом является эффективной терапией как в качестве первой линии, так и в качестве продолжения лечения после отмены или непереносимости лекарственных средств из группы бисфосфонатов.

4. Стронция ранелат является безопасным препаратом с минимальным количеством побочных эффектов и может быть рекомендован для долгосрочной эффективной терапии пациенткам с остеопорозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marie P. J. // *Bone*.— 2007.— Vol. 40.— S5—S8.
2. Meunier P. J., Roux C., Seeman E., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 350.— P. 459—468.
3. Reginster J. Y., Seeman E., De Vernejoul M. C., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 90.— P. 2816—2822.
4. Reginster J. Y., Ugent J. K., Ugent S. G., et al. // *Osteoporos. Int.*— 2012.— Vol. 23.— P. 1115—1122.
5. Kanis J. A. // *Lancet*.— 2002.— Vol. 359, № 9321.— P. 1929—1936.
6. Roux C. // *Rheumatology*.— 2008.— Vol. 47.— P. 20—22.
7. Rizzoli R. // *Calcif. Tissue Int.*— 2011.— Vol. 89, № 2.— P. 91—104.

Поступила 27.06.13.

STRONTIUM RANELATE ROLE IN MANAGING PATIENTS SUFFERING FROM OSTEOPOROSIS: EFFICACY AND SAFETY ASSESSMENT

G. N. Romanov, N. F. Tchernova, T. I. Moskvicheva, O. L. Elsmont

Objective. Assessment of the strontium ranelate efficacy when administered for 12 months by menopausal women was the objective of the study.

Materials and methods. Thirty five women over 50 having entered the menopausal period in the age over 30 were examined. Low traumatic fractures of typical localizations or instrumentally confirmed osteoporosis in the anamnesis served indications for strontium ranelate prescription. The women were examined at X-ray Unit of the RSPC of Radiation Medicine and Human Ecology. The results were processed using methods of statistical analysis of comparing mean values including Student's test and t-criterion for dependent samples of normally distributed data.

Results. Strontium ranelate administration led to an evident improvement of the bone tissue mineral density in the patients examined regardless the patient had had fractures in the anamnesis or not.

Conclusion. Strontium ranelate is an efficient medicinal agent favoring an evident improvement of the bone tissue mineral density both in the lumbar spine and in the femur when it is administered for a long time. Thus, strontium ranelate prescription to osteoporotic patients is efficient.

Key words: strontium ranelate, patients, osteoporosis, bone tissue mineral density.

Адрес для корреспонденции:

Романов Георгий Никитич,
Гомельский государственный медицинский университет,
248050, г. Гомель, ул. Ланге, 5;
сл. тел. (8-0232) 49-19-62.

БОЛИ В СПИНЕ

Курушина О. В. Современные аспекты лечения болей в спине / О. В. Курушина, А. Е. Барулин // *Рус. мед. журн.*— 2012.— № 10.— С. 528—533.

Лечение боли в спине / Е. А. Салина [и др.] // *Рус. мед. журн.*— 2012.— № 19.— С. 972—977.— Библиогр.: 10 назв.

Мадякин П. В. Боль в спине как следствие недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков, занимающихся балетом и художественной гимнастикой / П. В. Мадякин, Ф. И. Девликамова // *Неврол. вестн. им. В. М. Бехтерева*.— 2011.— Т. 43, № 2.— С. 3—8.

Мадякин П. В. Клинико-биохимические особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков с хронической болью в спине: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / П. В. Мадякин; Казан. гос. мед. акад.— Казань, 2012.— 22 с. (Шифр 66529а)

Маслова Н. Терапия при затяжных вертеброгенных синдромах / Н. Маслова, Е. Хамцова, И. Малахов // *Врач*.— 2011.— № 5.— С. 66—69.

Меркушкина И. В. Проблемы дискогенных дорсалгий: патогенез, клиника, лечение / И. В. Меркушкина // *Фарматека*.— 2011.— № 19.— С. 35—44.

Опыт применения кетонала дуо в комплексной терапии острого болевого синдрома у больных с люмбальными дорсопатиями / Е. В. Костенко [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова*.— 2011.— Т. 111, № 1.— С. 82—84.— Библиогр.: 11 назв.

Опыт применения эпидуральной анестезии при купировании болевого корешкового синдрома в неврологии / Р. Р. Назмутдинов [и др.] // *Клинич. неврология*.— 2011.— № 3.— С. 40—42.

Полякова О. Н. Применение комплексной методики оздоровительной физической культуры с использованием электромиографической обратной связи у спортсменов с дорсалгиями / О. Н. Полякова // *Вестн. новых мед. технологий*.— 2012.— Т. 19, № 1.— С. 122—124.