

О.П. Борткевич
Ю.В. Білявська

МІСЦЕ СТРОНЦІЮ РАНЕЛАТУ В ТЕРАПІЇ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ: НОВІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА СУЧАСНІ КЛІНІЧНІ ДАНІ

Остеоартроз (ОА) — одна із провідних причин тимчасової та постійної непрацездатності серед дорослих населення. У своїй основі ОА характеризується порушенням процесів відновлення структур пошкодженого суглоба та прогресуючою дегенерацією суглоба, при цьому тригером цього патологічного стану є аномальний внутрішньосуглобовий біомеханічний чи біохімічний стрес (Bijlsma J. et al., 2011; Lane N. et al., 2011; van Dijk G. et al., 2008). Діагноз ОА встановлюється з урахуванням типових клінічних і рентгенологічних ознак, а основною причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою є біль. Здебільшого у патологічний процес залучаються суглоби кистей та стоп, колінні, кульшові суглоби та анатомічні структури хребта. Клінічно ОА в більшості випадків проявляється епізодичним болем, фізичною непрацездатністю та зниженням якості життя. Дані останніх досліджень виявили асоціацію ОА з підвищеним ризиком смертності (Nuesch E. et al., 2011).

Поширеність ОА помітно підвищується у осіб віком старше 50 років. Епідеміологічне дослідження, проведене в США, продемонструвало, що типові рентгенологічні зміни колінних суглобів у осіб віком 25–34 років спостерігалися рідко (1%), однак суттєво зростали у віці 75 років (50%) (Jordan J. et al., 2007). ОА колінних суглобів більш поширений серед жінок, ніж чоловіків. Результати європейського дослідження свідчать, що захворюваність на ОА колінного суглоба у чоловіків і жінок становить 1,2 і 2,8% відповідно (Picavet H. et al., 2000). У чоловіків та жінок старшого віку ці показники вищі, а отже, поширеність ОА колінного суглоба, наприклад серед мешканців Голландії віком ≥ 55 років, становить 31% у жінок та 16% — чоловіків (van Saase J. et al., 1989).

Ризик з виникненням і прогресуванням ОА пов'язаний із цілим спектром немодифікованих факторів ризику, таких як вік, стать та особливості генотипу; а також рядом модифікованих факторів — регулярність занять спортом, контроль маси тіла, припинення шкідливих звичок (куріння) (Bijlsma J. et al., 2011). До додаткових факторів ризику ОА можна віднести такі патологічні стани, як остеопороз, саркопенія, травми колінного суглоба.

Донедавна вважалося, що основним дефектом при ОА є дегенерація хряща. Проте результати нещодавнього дослідження показали, що

у патологічний процес залучається багато інших суглобових структур, зокрема зв'язки, періартикулярні м'язи, синовіальна мембрана та субхондральна кістка (Kwan T. et al., 2010). Варто зазначити, що ймовірніше саме субхондральна кістка відіграє провідну роль у патогенезі ОА, та інтенсивність патологічних змін у ній прямо корелює з інтенсивністю больового синдрому (наприклад болючі мікропереломи субхондральної кістки) (Karsdal M. et al., 2008; Kwan T. et al., 2010). Це також підтверджується результатами інших спостережень, за даними яких ступінь ураження кісткового мозку, зміни інтенсивності сигналу в кістках на МР-томограмах були пов'язані з вираженістю больового синдрому (Felson D. et al., 2001; 2007; Lo G. et al., 2009; Neogi T., 2012). Інші МР-ознаки ураження та зміни структури кісток, а саме остеофіти і «старість» кістки, можуть бути також пов'язані з інтенсивністю болю, однак такий зв'язок, у кращому випадку, є помірним або сумнівним (Yusuf E. et al., 2011). В умовах клінічного спостереження саме етапність залучення нехрящових суглобових структур може пояснити причину неодноразової наявності больового синдрому.

ОА становить медико-соціальну проблему із врахуванням рівнів прямих і непрямих фінансових витрат, а також значення цієї патології для здоров'я суспільства в цілому та окремих осіб зокрема (Hilgsmann M.J., 2013). Слід відзначити існування деякої варіації в рівнях прямих медичних витрат на лікування пацієнтів із ОА у країнах Європи, що коливалися в діапазоні від 534 до 1788 євро на 1 пацієнта на рік. Однак загальна вартість, що включає й непрямі витрати (витрати на госпіталізацію, діагностику і тимчасовий обслуговуючий персонал), суттєво відрізняється між окремими країнами, становлячи від 1330 до 10 452 євро на 1 хворого на рік. У Бельгії, Італії, Голландії та Іспанії непрямі витрати становили відповідно 60; 57; 83 і 14% загальної суми витрат (Hilgsmann M.J., 2013). Отже, будь-які шляхи оптимізації та покращання терапії ОА сприяли б заощадженню коштів у сфері охорони здоров'я.

Основні підходи до терапії ОА можна розділити на немедикаментозні, медикаментозні або хірургічні (Zhang W. et al., 2010; Bijlsma J. et al., 2011; Hochberg M., 2012).

Немедикаментозна терапія зазвичай має за мету зміну способу життя і включає такі напрямки — інформування/навчання пацієнта, регуляр-

ні фізичні вправи, зменшення маси тіла, захист суглобів, а також теплові/холодові процедури. Зміна способу життя позитивно впливає в поєднанні з іншими терапевтичними стратегіями, самотійно ефективність немедикаментозної терапії обмежена.

На сьогодні медикаментозне лікування ОА обмежується застосуванням симптоматичних засобів, що включають знеболювальні препарати, зокрема анальгетик парацетамол, пероральні чи локальні нестероїдні протизапальні препарати та слабкі опіоїдні анальгетики. Внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів застосовується лише для лікування при гострих епізодах запального процесу. Серед інших внутрішньосуглобових засобів використовують гіалуронову кислоту, ефективність якої в полегшенні больового синдрому при ОА колінних суглобів доведена.

Поряд з іншими лікарськими засобами у протоколи та стандарти ведення хворих на ОА входять повільнодіючі симптомомодифікуючі препарати, такі як глюкозамін сульфат та хондроїтин сульфат. У разі, якщо інтенсивність больового синдрому при ОА стає занадто вираженою та/чи це супроводжується вираженим порушенням функції, єдиним оптимальним рішенням стає хірургічне втручання.

Отже, виходячи з вищевикладеного, терапевтичний арсенал медикаментозних засобів для лікувального впливу на структуру суглоба, так званими препаратами, що модифікують перебіг ОА (ПМПОА, базисні препарати) залишається недостатнім. Ефекти багатьох препаратів, що мають різні механізми впливу на хрящ чи субхондральну кістку, досліджуються з позиції наявності модифікуючого впливу на перебіг захворювання. Таким чином, розробка та оцінка ефективності нових ПМПОА — складна проблема, оскільки за кінцеву мету терапії цими засобами визначається уникнення або, принаймні, затримка хірургічного втручання. Однією з основних проблем у цій сфері було визначення належної схеми для оцінки активності ПМПОА. На сьогодні провідні регулюючі органи вимагають від клінічних досліджень ПМПОА виявлення їх впливу щодо зупинення суглобової щілини (ЗСЩ) протягом принаймні 2 років (US Food and Drug Administration, 1999; European Medicines Agency, 2010; Reichmann W. et al., 2011). ЗСЩ вважається найбільш прийнятною первинною кінцевою точкою та сурогатною кінцевою точкою щодо ризику тотальної заміни суглоба (Conaghan P. et al., 2011). Водночас ПМПОА також повинні мати достовірний вплив на основні симптоми захворювання (біль та порушення функції) і демонструвати це у III фазі клінічних випробувань тривалістю як мінімум 2 роки. **Нещодавні клінічні дослідження висвітлили кілька перспективних властивостей ПМПОА, включаючи вплив на регенерацію хряща та запобігання прогресуванню деградації структур суглоба.**

Мета виконаного огляду — описання останніх даних стосовно ефективності та безпеки застосування пероральної форми стронцію ранелату як ПМПОА при ОА колінних суглобів.

Рандомізовані клінічні дослідження у пацієнтів з остеопорозом продемонстрували, що стронцію ранелат достовірно знижує відносний ризик виникнення вертебральних переломів, так само як і невертебральних переломів (включаючи стегнову кістку), у жінок із постменопаузальним остеопорозом (Meunier P. et al., 2004; Reginster J. et al., 2005). Вплив стронцію ранелату на мінеральну щільність кісткової тканини був сурогатною кінцевою точкою, що широко використовується для оцінки ризику переломів при остеопорозі (Kaufman J. et al., 2013). На сьогодні основним показанням до застосування стронцію ранелату є остеопороз у чоловіків та у жінок із високим ризиком переломів. Одночасно встановлено довгострокову безпеку (протягом 10 років) застосування стронцію ранелату у жінок з остеопорозом (Reginster J. et al., 2011).

Велика кількість результатів фундаментальних досліджень (доклінічних, молекулярних, клітинних та досліджень на тваринних моделях) свідчать про потенційний позитивний вплив стронцію ранелату при ОА (Reginster J. et al., 2013). **Сучасне розуміння патогенетичних механізмів розвитку ОА привело до створення такої моделі захворювання, коли в патологічний процес залучаються всі структури суглоба, а не виключно суглобовий хрящ.** Таким чином, препарати, що впливають на будь-яку тканину/структуру суглоба, можуть бути перспективними в терапії при ОА (Bijlsma J. et al., 2011; Cooper C. et al., 2012). Зміни субхондральної кістки виникають вже на початкових стадіях ОА, при цьому вражаються як структура субхондральної кістки, так і функція (Tat S. et al., 2010). Патологічні зміни судинної сітки субхондральної кістки стають причиною порушення нормального кровотоку, що, в свою чергу, призводить до зменшення доставки поживних речовин до суглобового хряща чи пошкодження суглоба, індукованого ішемією (Findlay D., 2007).

Результати доклінічних досліджень показали, що стронцію ранелат посилює реплікацію преостеобластів, сприяє диференціації остеобластів та інгібує активність остеокластів (Marie P., 2007). Вплив стронцію ранелату на ремоделювання кістки пов'язаний з активацією кальційчутливих рецепторів (Chattopadhyay W. et al., 2007; Brennan T. et al., 2009), які експресуються на остеокластах, остеобластах, остеоцитах та хондроцитах (Chang W. et al., 1999). Прийнято вважати, що завдяки цьому, а також регуляції системи остеопротегерин/рецептор активатор ядерного фактора карра В (RANK)/RANK ліганд (OPG/RANK/RANKL) проявляється антирезорбтивна дія стронцію ранелату (Atkins G. et al., 2009; Brennan T. et al., 2009). **Саме цей позитивний вплив стронцію ранелату на кістку робить його**

потенційним кандидатом для лікування ОА. До того ж, підвищення синтезу OPG при застосуванні стронцію ранелату може мати непрямо позитивний ефект при ОА (Narmazi H. et al., 2012). На моделі у людини стронцію ранелат стимулював продукцію інсуліноподібного фактора росту (IGF)-1 та посилював стимулювальний ефект IGF-1 на синтез протеогліканів у хондроцитах (Gulhan I. et al., 2008; Narmazi H. et al., 2012; Reginster J. et al., 2013). Стронцію ранелат є також інгібітором резорбції субхондральної кістки, впливаючи на активність матриксних металопротеїназ (MMP)-2 та MMP-9, які деструктивно впливають на колаген I типу, фібронектин та агрекани (Tat S. et al., 2011).

У ряді доклінічних досліджень доведено, що стронцію ранелат запобігає резорбції субхондральної кістки, регулюючи секрецію біохімічно активних сполук остеобластами, та відновлює хрящ шляхом корекції порушення рівноваги між продукцією та деградацією хряща (Henrotin Y. et al., 2001; Tat S. et al., 2011).

Вже на ранніх стадіях ОА домінуючою ознакою захворювання є резорбція субхондральної кістки. Склеротичні зміни стають більш очевидними у міру прогресування патологічного процесу (Tat S. et al., 2010). Відповідальними за інтенсивність метаболізму субхондральної кістки при ОА є цілий ряд різноманітних клітин, факторів та систем: мезенхімальні клітини; Wnt (Wingless-пов'язаний сайт інтеграції); IGF та трансформуючий фактор росту- β ; а також OPG/RANK/RANKL і система ефринів. Більшість із цих факторів, утворених субхондрально, впливають і на катаболізм хряща (Tat S. et al., 2010).

Додатково докази ефективності застосування стронцію ранелату при ОА отримано з post hoc-аналізу клінічних досліджень III фази у хворих на остеопороз. Вплив стронцію ранелату на хрящ проаналізовано у 2617 жінок із постменопаузальним остеопорозом, які брали участь у дослідженні TROPOS (лікування периферійного остеопорозу) (Alexandersen P. et al., 2007; 2011) та здавали аналіз сечі на кожному наступному візиті протягом усього 3-річного періоду дослідження. 22% (n=565) жінок мали початкові симптоми ОА. Пацієнти у групі, які отримували лікування стронцію ранелатом, мали на 15–20% нижчі рівні біомаркера деградації хряща (С-телопептид неопітоп колагену II типу) в сечі, ніж хворі групи плацебо (p<0,0001). Ефект виявлявся вже через 3 міс і тривав більше 3 років, при цьому вираженість впливу не залежала від вихідної стадії ОА.

Заслуговує на увагу аналіз даних 1105 жінок із постменопаузальним остеопорозом та рентгенографічно підтвердженим ОА, учасниць досліджень SOTI (терапевтичні втручання при остеопорозі хребта) або TROPOS (Bruyère O. et al., 2008). Усім пацієнтам, включеним до аналізу, проводили рентгенографію поперекового відділу хребта на початку дослідження та через 3 роки після лі-

кування. Загальний індекс ОА вираховували, враховуючи стан кожного міжхребцевого простору щодо наявності остеофітів, звужень дискового простору та склерозу міжхребцевих просторів (Lape N. et al., 1993). **У результаті 3-річного застосування стронцію ранелату в основній групі пацієнтів виявлено на 42% нижчі показники ОА порівняно з групою плацебо (p=0,0005) та на 33% зменшене ЗСЦ (p=0,03). Кількість пацієнтів без симптомів больового синдрому в хребті також збільшилася на 34% в основній групі порівняно з плацебо (p=0,03)** (Bruyère O. et al., 2008).

Вищевикладені результати доклінічних, молекулярних та клітинних досліджень у поєднанні зі спостереженнями в post hoc-аналізі клінічних досліджень остеопорозу створюють надійне підґрунтя на користь потенційного позитивного впливу стронцію ранелату на модифікацію перебігу ОА.

Метою проведення клінічного дослідження SEKOIA (дослідження ефективності стронцію ранелату при ОА колінних суглобів) було вивчення ефективності та безпеки застосування стронцію ранелату як ПМПОА у пацієнтів з ОА колінних суглобів (гонартрозом) (Cooper C. et al., 2012). Так, більшість пацієнтів з ОА колінних суглобів, які перебували під амбулаторним спостереженням, вже після надання вторинної медичної допомоги були включені до III фази 3-річного міжнародного багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження. Критеріям включення відповідали чоловіки та жінки віком ≥ 50 років з ОА колінних суглобів за критеріями АКР (Altman R. et al., 1986), які могли пересуватися самостійно, але мали больовий синдром (>40 мм за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)) щонайменше у половині днів попереднього місяця. Рентгенологічно у пацієнтів мала була бути II чи III стадія ОА за Kellgren та Lawrence (Kellgren J., Lawrence J., 1963), а ширина суглобової щілини (ШСЦ) — 2,5–5 мм з переважанням проявів ОА в медіальному тибіофemorальному відділі.

Критеріями виключення були ендопротезування колінного суглоба, нещодавно проведені внутрішньосуглобові ін'єкції (зокрема глюкокортикоїдів за <3 міс до включення в дослідження), клінічні деформації, вторинний гонартроз, лікування засобами, що впливають на метаболізм хряща чи кістки в анамнезі та венозна тромбоемболія.

Пацієнти SEKOIA при включенні були випадково розподілені до однієї з трьох груп (1-ша отримувала стронцію ранелат 1 г/добу; 2-га — стронцію ранелат 2 г/добу; 3-тя — група плацебо). Згідно з дизайном дослідження лікувальною дозою був вміст 1 пакетика, розчинений водою, що приймався перед сном принаймні через 2 год після прийому їжі. Серед дозволених терапевтичних заходів — фізіотерапія, реабілітація, альтернативні медикаменти та знеболювальні засоби. Поєд-

аний прийом хондроїтину, глюкозаміну сульфату ≥ 1500 мг, бісфосфонатів або глюкокортикоїдів був заборонений.

Для проведення рентенографії в задньопередній проекції обох колінних суглобів у напівзігнутому положенні (з фіксованим кутом 10°) використовувалася позиційна рамка «SynaFlexer» («Synarc Inc.», Сан-Франціско, Каліфорнія, USA). Рентгенографію проводили при включенні у дослідження та в подальшому 1 раз на рік або після відміни прийому досліджуваних препаратів (Kothari M. et al., 2004; Cooper C. et al., 2012). Для щорічного визначення мінімального ЗСЦ (мм) в медіальному тибіофemorальному відділі використовували стандартизований метод комп'ютерної оцінки (Gensburger D. et al., 2009). Також при включенні та кожні 6 міс для характеристики больового синдрому колінного суглоба оцінювались індекси остеоартрозу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) і ВАШ. Оцінка сумарного індексу WOMAC, вираженості болю, скутості й функціонального стану як окремих показників індексу WOMAC була індикатором стану здоров'я та наслідків ОА (Bellamy N. et al., 1988). Паралельно оцінювалася наявність побічних ефектів, зміни клінічних та лабораторних параметрів.

У дослідженні SEKOIA оцінювали рентгенографічні зміни ШСЦ протягом 3 років (первинна кінцева точка), а також ступінь рентгенографічного прогресування, рентгенографічно-клінічного прогресування, зміни індексу WOMAC та інтенсивність больового синдрому в колінному суглобі (вторинні кінцеві точки). Рентгенографічне прогресування визначали як ЗСЦ принаймні на 0,5 мм протягом 3 років, а рентгенографічно-клінічне прогресування — як ЗСЦ не менше 0,5 мм плюс відсутність зменшення больового синдрому за індексом WOMAC ($\leq 20\%$) протягом 3 років.

У дослідження було включено 1683 пацієнти ($n=558$ у групі, які отримували стронцію ранелат 1 г/добу; $n=566$ — стронцію ранелат 2 г/добу; $n=559$ — плацебо); середня тривалість періоду лікування становила $29,8 \pm 10,5$ міс.

До початку лікування середня тривалість симптомів ОА колінного суглоба становила 77 ± 78 міс, а середній вік пацієнтів був $62,9 \pm 7,5$ року. Переважна більшість пацієнтів були особами жіночої статі (70%), мали надмірну масу тіла (середній індекс маси тіла — $29,9 \pm 5,5$ кг/м²). 62% включених у дослідження пацієнтів мали II рентгенологічну стадію, а 38% — III за Kellgren та Lawrence. Середнє вихідне ЗСЦ колінного суглоба до призначення лікування становило $3,50 \pm 0,84$ мм. У ході дослідження $>76\%$ пацієнтів отримували супутнє лікування ОА, переважно нестероїдні протизапальні препарати (Reginster J. et al., 2013).

Після 3 років лікування стронцію ранелатом відзначалось істотне зменшення рентгенологічного прогресування ОА (ЗСЦ $-0,23 \pm 0,56$ мм у групі, де отримували препарат

в дозі 1 г/добу; $-0,27 \pm 0,63$ мм — у групі, де отримували препарат у дозі 2 г/добу), порівняно з плацебо ($-0,37 \pm 0,59$ мм) (Reginster J. et al., 2013).

Щорічна оцінка різниці ЗСЦ порівняно з плацебо становила 0,14 мм (95% ДІ 0,05–0,23 мм; $p < 0,001$) для стронцію ранелату 1 г/добу та 0,10 мм (95% ДІ 0,02–0,19 мм; $p = 0,018$) для стронцію ранелату 2 г/добу, при цьому не було відзначено статистично достовірної різниці між групами стронцію ранелату. Рентгенологічне прогресування спостерігали рідше при прийомі стронцію ранелату (22% при 1 г/добу і 26% — при 2 г/добу порівняно із 33% у групі плацебо; $p < 0,05$), так само і рентгенографічно-клінічне прогресування (відповідно 8 і 7% проти 12%; $p < 0,05$), і це було очевидним протягом усього періоду дослідження (Reginster J. et al., 2013).

У post hoc-аналіз дослідження SEKOIA додатково вивчив поняття прогресування та відсутності прогресування (Cooper C. et al., 2013). У цьому аналізі критерієм відсутності прогресування ОА було ЗСЦ до 0,1 мм, до 0,2 мм або до 0,3 мм (тобто пацієнти із ЗСЦ $\leq 0,1$ мм мали найменше прогресування захворювання). Коли використовувалась критерій ЗСЦ до 0,3 мм, відзначалась істотна різниця у пропорції груп пацієнтів, які отримували препарат у дозі 1 г/добу, 2 г/добу та не мали рентгенологічного прогресування порівняно з групою плацебо (41 і 44% проти 33%; $p < 0,01$). Аналогічні результати отримали при використанні порогових значень ЗСЦ до 0,1 мм та до 0,2 мм: при цьому без рентгенологічного прогресування було близько 30% пацієнтів, які застосовували стронцію ранелат.

У групі пацієнтів, які застосовували стронцію ранелат у дозі 2 г/добу, окрім позитивного впливу на структуру, також відзначалося суттєве зменшення інтенсивності проявів симптомів захворювання (сумарний індекс WOMAC) порівняно з плацебо (Е (різниця), $-8,0$ мм; 95% ДІ від $-15,7$ до $-0,2$ мм; $p = 0,045$), зі значним зниженням показників больового синдрому індексу WOMAC (Е (різниця), $-3,0$ мм, 95% ДІ $-5,6$ до $-0,3$ мм; $p = 0,028$) і показників функціональної активності (Е (різниця), $-2,2$ мм, 95% ДІ $-4,7$ до $-0,4$ мм; $p = 0,099$) (Reginster J. et al. 2013).

Під час усього періоду дослідження стронцію ранелат добре переносився. Випадків побічних реакцій з розвитком еозинофілії та системних проявів не спостерігалось, а кількість венозних тромбоемболій становила $< 1\%$ у всіх групах дослідження. Зареєстрована подібна частота серцево-судинних ускладнень у трьох групах (5,5; 5,7 та 5,8% у групах 1 г/добу, 2 г/добу та плацебо відповідно). Водночас дослідження SEKOIA характеризувалося рядом обмежень (Reginster J. et al., 2013). Відносно велика частка передчасного припинення участі в дослідженні (14% на рік) була зіставна з іншими клінічними дослідженнями при ОА; причини мали немедичний характер та не мали відношення до лікування. Вони були

враховані у статистичних розрахунках і не вплинули на силу дослідження.

Результати клінічних випробувань не завжди легко зіставляються з клінічно значущим покращанням стану пацієнтів. Особливо це стосується суб'єктивних симптомів, таких як біль та скутість при ОА. Позитивним є наявність ряду критеріїв для оцінки відповіді на лікування, в тому числі порогових показників індексу WOMAC (Bellamy N. et al., 2005), порогових показників, розроблених за оцінкою наслідків Міжнародним товариством із дослідження остеоартрозу (OMERACT-OARSI) (Pham T. et al., 2004), та порогових показників щодо Мінімального відчутного клінічного покращання (MPCI) (Ehrich E. et al., 2000) чи Мінімального клінічно значимого покращання (MCII) (Tubach F. et al., 2005). Клінічну відповідь на стронцію ранелат визначали, використовуючи MPCI, MCII та набір критеріїв відповіді на лікування, заснований на OMERACT-OARSI (які зазнали змін, оскільки дослідження SEKOIA не включало загальної оцінки). Ці результати були опубліковані (Bruyère O. et al., 2013) і продемонстрували, що **через 3 роки відзначалося значне зниження показника больового синдрому за індексом WOMAC принаймні на 20% у пацієнтів, які застосовували стронцію ранелат 2 г/добу, на відміну від плацебо ($p < 0,01$)**, і тенденцію до різниці частки пацієнтів, які досягли зниження показника больового синдрому за індексом WOMAC як мінімум на 50% ($p = 0,083$). Частка відповіді на лікування, оцінена з використанням OARSI-OMERACT, також істотно збільшувалася при прийомі стронцію ранелату 2 г/добу проти плацебо ($p < 0,01$); більша частка відповіді на лікування спостерігалася з використанням критеріїв MPCI та MCII.

Результати дослідження SEKOIA показали, що лікування стронцію ранелатом 1 г/добу та 2 г/добу мало сприятливий структурно-модифікуючий вплив у пацієнтів з ОА колінних суглобів, в той час як доза стронцію ранелату 2 г/добу характеризувалася додатково позитивним впливом на симптоми ОА (Reginster J. et al., 2013). Дослідження SEKOIA продемонструвало потенційну можливість структурно-модифікуючої дії при застосуванні стронцію ранелату як засобу медикаментозного лікування при ОА. Так, лікування стронцію ранелатом 2 г/добу асоціюється з істотним впливом на структуру суглоба, нижчим ступенем звуження ШСЦ протягом 3 років ($p = 0,018$) порівняно з плацебо. Також відзначали позитивний супутній вплив на симптоми захворювання, зі значним ефектом на загальний індекс WOMAC та показник інтенсивності больового синдрому ($p = 0,045$ і $p = 0,028$ відповідно). Майбутні аналізи результатів субдосліджень SEKOIA також мають висвітлити оновлені дані про дію стронцію ранелату при ОА. Так, триває вивчення впливу стронцію ранелату на швидкість прогресування ОА в субдосліджен-

ні SEKOIA з використанням MPT із застосуванням методу оцінки МР-ознак цілого органа — WOMS (Peterfy C. et al., 2004). Використовуючи кількісне MPT у пацієнтів у дослідженні SEKOIA, вивчають вплив стронцію ранелату на втрату об'єму хряща і ступінь ураження кісткового мозку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Alexandersen P., Karsdal M., Byrjalsen I. et al. (2011) Strontium ranelate effect in postmenopausal women with different clinical levels of osteoarthritis. *Climacteric*, 14: 236–243.
- Alexandersen P., Karsdal M., Qvist P. et al. (2007) Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women. *Bone*, 40: 218–222.
- Altman R., Asch E., Bloch D. et al. (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.*, 29: 1039–1049.
- Atkins G., Welldon K., Halbout P. et al. (2009) Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int.*, 20: 653–664.
- Bellamy N., Bell M., Goldsmith C. et al. (2005) Evaluation of WOMAC 20, 50, 70 response criteria in patients treated with hylan G-F 20 for knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 881–885.
- Bellamy N., Buchanan W., Goldsmith C. et al. (1988) Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.*, 15: 1833–1840.
- Bijlsma J., Berenbaum F., Lafeber F. (2011) Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 377: 2115–2126.
- Brennan T., Rybchyn M., Green W. et al. (2009) Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br. J. Pharmacol.*, 157: 1291–1300.
- Bruyère O., Delferrière D., Roux C. et al. (2008) Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann. Rheum. Dis.*, 67: 335–339.
- Bruyère O., Richette P., Bellamy N. et al. (2013) Strontium ranelate improves osteoarthritis symptoms compared to placebo in patients with knee osteoarthritis – the SEKOIA study. *Osteoporos Int.*, 24(Suppl. 1): OC27.
- Chang W., Tu C., Chen T. et al. (1999) Expression and signal transduction of calcium-sensing receptors in cartilage and bone. *Endocrinology*, 140: 5883–5893.
- Chattopadhyay N., Quinn S., Kifor O. et al. (2007) The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem. Pharmacol.*, 74: 438–447.
- Conaghan P., Hunter D., Maillefert J. et al. (2011) Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group. *Osteoarthritis Cartilage*, 19: 606–610.
- Cooper C., Reginster J., Chapurlat R. et al. (2012) Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, 28: 231–239.
- Cooper C., Berenbaum F., Nash P. et al. (2013) Strontium ranelate prevents radiological progression in patients with primary knee osteoarthritis. *Osteoporos Int.*, 24(Suppl. 1): P581.
- Ehrich E., Davies G., Watson D. et al. (2000) Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 27: 2635–2641.
- European Medicines Agency (2010) Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of

osteoarthritis. Available at: <http://www.ema.europa.eu> (accessed 25 May 2013).

Felson D., Chaisson C., Hill C. et al. (2001) The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann. Intern. Med.*, 134: 541–549.

Felson D., Niu J., Guermazi A. et al. (2007) Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow lesions on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.*, 56: 2986–2992.

Findlay D. (2007) Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 46: 1763–1768.

Gensburger D., Arlot M., Sornay-Rendu E. et al. (2009) Radiologic assessment of age-related knee joint space changes in women: a 4-year longitudinal study. *Arthritis Rheum.*, 61: 336–343.

Gulhan I., Bilgili S., Gunaydin R. et al. (2008) The effect of strontium ranelate on serum insulin like growth factor-1 and leptin levels in osteoporotic post-menopausal women: a prospective study. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 278: 437–441.

Henrotin Y., Labasse A., Zheng S. et al. (2001) Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J. Bone Miner. Res.*, 16: 299–308.

Hilgsmann M., Reginster J. (2013) The economic weight of osteoarthritis in Europe. *Medicographia*, 35: 197–202.

Hochberg M. (2012) Osteoarthritis year 2012 in review: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*, 20: 1465–1469.

Jordan J., Helmick C., Renner J. et al. (2007) Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J. Rheumatol.*, 34: 172–180.

Karsdal M., Leeming D., Dam E. et al. (2008) Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*, 16: 638–646.

Kaufman J., Audran M., Bianchi G. et al. (2013) Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 98: 592–601.

Kellgren J., Lawrence J. (1963) *The Epidemiology of Chronic Rheumatism: Atlas of Standard Radiographs*, 2nd edition. Blackwell Scientific, Oxford, UK.

Kothari M., Guermazi A., von Ingersleben G. et al. (2004) Fixedflexion radiography of the knee provides reproducible joint space width measurements in osteoarthritis. *Eur. Radiol.*, 14: 1568–1573.

Kwan T., Lajeunesse D., Pelletier J. et al. (2010) Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 24: 51–70.

Lane N., Brandt K., Hawker G. et al. (2011) OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 19: 478–482.

Lane N., Nevitt M., Genant H. et al. (1993) Reliability of new indices of radiographic osteoarthritis of the hand and hip and lumbar disc degeneration. *J. Rheumatol.*, 20: 1911–1918.

Lo G., McAlindon T., Niu J. et al. (2009) Bone marrow lesions and joint effusion are strongly and independently associated with weight-bearing pain in knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*, 17: 1562–1569.

Marie P. (2007) Strontium ranelate: New insights into its dual mode of action. *Bone*, 40: S5–S8.

Meunier P., Roux C., Seeman E. 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.

Narmazi H., Cooper C., Reginster J. (2012) Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of randomised, double-blind, placebo-controlled trial: Letter to the Editor and Author's response. *Curr. Med. Res. Opin.*, 28: 609–610.

Neogi T. (2012) Clinical significance of bone changes in osteoarthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.*, 4: 259–267.

Nuesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. (2011) All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*, 342: d1165.

Peterfy C., Guermazi A., Zaim S. et al. (2004) Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 12: 177–190.

Pham T., van der Heijde D., Altman R. et al. (2004) OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage*, 12: 389–399.

Picavet H., van Gils H.W.V., Schouten J. (2000) *Musculoskeletal complaints in the Dutch population: prevalences, consequences, and risk groups [in Dutch]*. Bilthoven, The Netherlands: CBS/RIVM. RIVM report number: 266807002.

Reginster J., Badurski J., Bellamy N. et al. (2013) Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 72: 179–186.

Reginster J., Kaufman J., Goemaere S. et al. (2011) Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 23: 1115–1122.

Reginster J., Pelousse F., Bruyère O. (2013) Is there potential for strontium ranelate in the management of osteoarthritis? *Clin. Pract.*, 10: 201–207.

Reginster J., Seeman E., De Vernejoul M. 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.

Reichmann W., Maillefert J., Hunter D. et al. (2011) Responsiveness to change and reliability of measurement of radiographic joint space width in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 19: 550–556.

Tat S., Lajeunesse D., Pelletier J. et al. (2010) Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 24: 51–70.

Tat S., Pelletier J., Mineau F. et al. (2011) Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodelling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone*, 49: 559–567.

Tubach F., Ravaud P., Baron G. et al. (2005) Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 29–33.

US Food and Drug Administration (1999) Guidance for industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis. <http://www.fda.gov> (accessed 27 May 2013).

van Dijk G., Veenhof C., Schellevis F. et al. (2008) Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord* 9: 95.

van Saase J., van Romunde L., Cats A. et al. (1989) Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann. Rheum. Dis.*, 48: 271–280.

Yusuf E., Kortekaas M., Watt I. et al. (2011) Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann. Rheum. Dis.*, 70: 60–67.

Zhang W., Nuki G., Moskowitz R. et al. (2010) OARSI 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 Cartilage*, 18: 476–499.

Адреса для листування:

Борткевич Олег Петрович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска
НАМН України»