

Эффективность и безопасность пероральной формы стронция ранелата при лечении остеоартроза коленного сустава: обоснование и дизайн рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования

Сайрус Купер¹, Жан-Ив Регинстер², Роланд Шапурлат³, Клаус Христиансен⁴, Гарри Дженант⁵, Николас Беллами⁶, Уильям Бенсен⁷, Федерико Наварро⁸, Янош Бадурски⁹, Евгений Насонов¹⁰, Ксавье Шевалье¹¹, Филип Н. Сэмбрук¹²

¹Совет по медицинскому исследованию, Отдел эпидемиологии жизненного цикла Саутгемптонского университета и Отдел биомедицинских исследований костно-мышечной системы Оксфордского университета, Великобритания; ²Отдел эпидемиологии общественного здоровья и экономики здравоохранения Льежского университета, Льеж, Бельгия; ³Служба ревматологии и костной патологии при больнице Эдуарда Хэрриота, Лион, Франция; ⁴CCBR, Synarc, Баллеруп, Дания; ⁵Кафедра медицины, эпидемиологии и ортопедической медицины Калифорнийского университета в Сан-Франциско, штат Калифорния, США; ⁶CONROD, Квинслендский университет, Херстон, штат Квинсленд, Австралия; ⁷Университет МакМастера в Гамильтоне, провинция Онтарио, Канада; ⁸Университетская больница Девы Макарен, Севилья, Испания; ⁹Центр остеопороза и остеоартроза, Бялысток, Польша; ¹⁰ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Российская Федерация; ¹¹Служба ревматологии при Больнице Анри Мондора в Кретей, Франция; ¹²Институт по исследованию костей и суставов, Королевская больница Святого Леонарда на Северном Берегу, Новый Южный Уэльс, Австралия

Контакты: Cyrus Cooper MA DM FRCP FMedSci, Professor of Rheumatology and Director, MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton SO16 6YD, UK. Tel: +44 (0)23 8076 4032; Fax: +44 (0)23 8070 4021; cc@mrc.soton.ac.uk

Поступила: 7 декабря 2011 г.; опубликовано в сети: 17 января 2012 г. Цитировано в: Curr Med Res Opin 2012; 28:1–9

Цель. Препарат для лечения остеопороза (ОП) стронция ранелат разобщает процессы ремоделирования костной ткани. Он подавляет резорбцию субхондральной кости и стимулирует синтез хрящевого матрикса *in vitro*. В отчетах о поисковых исследованиях по ОП сообщается о том, что стронция ранелат снижает уровень биомаркеров распада хряща, а также замедляет прогрессирование и уменьшает выраженность клинических симптомов остеоартроза (ОА) позвоночника. Это свидетельствует о влиянии препарата на структуру тканей при ОА и о его симптом-модифицирующей активности. В настоящей статье приводится обоснование и описывается дизайн рандомизированного исследования, в котором оцениваются эффективность и безопасность стронция ранелата при ОА коленного сустава.

Дизайн исследования, методы и результаты. В настоящее двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (с участием 98 центров в 18 странах) включены мужчины и женщины белой расы в возрасте 50 лет и старше, получающие амбулаторное лечение по поводу первичного ОА коленного сустава в тибеофemorальном отделе (стадии 2 и 3 по классификации Kellgren и Lawtence) с шириной суставной щели (ШСЩ) от 2,5 до 5 мм и болями в колене в течение большинства дней за предыдущий месяц (интенсивность ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале). Пациенты будут рандомизированы на три группы (получающие стронция ранелат 1 или 2 г в сутки либо плацебо). Наблюдение в динамике будет проводиться в течение 3 лет. Основным оцениваемым показателем является изменение ШСЩ на рентгенограмме на фоне приема стронция ранелата 1 и 2 г и плацебо по сравнению с исходной шириной. Основным клиническим вторичным показателем является оценка по шкале WOMAC (Western Ontario and MacMasters Universities Osteoarthritis Index – индекс остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера) для коленного сустава. Безопасность лечения оценивается во время каждого посещения. Установлено, что для определения статистической значимости с мощностью $>90\%$ ($0,2 \text{ мм} \pm 10\%$ разницы между группами в изменении ШСЩ за 3 года) необходимо обследовать 1600 пациентов. Набор пациентов был начат в апреле 2006 г. Результаты исследования ожидаются весной 2012 г.

Регистрация клинического исследования. Исследование зарегистрировано на сайте www.controlledtrials.com (№ ISRCTN41323372).

Выводы. Настоящее рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование позволит установить возможности улучшения структуры и уменьшения симптомов на фоне применения стронция ранелата у больных с ОА коленного сустава.

Ключевые слова: базисные противовоспалительные препараты, ширина суставной щели, остеоартроз коленного сустава, рентгенограмма колена, рандомизированное клиническое исследование, стронция ранелат, структурно-модифицирующее лечение.

Для ссылки: Купер С, Регинстер Ж-И, Шапурлат Р и др. Эффективность и безопасность пероральной формы стронция ранелата при лечении остеоартроза коленного сустава: обоснование и дизайн рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):481–94.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1538>

Введение

Остеоартроз (ОА) приводит к появлению боли и скованности в суставах и служит важной причиной нетрудоспособности и социальной изоляции. Он поражает примерно 10% населения в странах Запада [1]. Как и все возрастные заболевания, ОА чаще развивается у лиц пожилого возраста. Примерно 40% населения старше 65 лет страдает ОА коленного или тазобедренного сустава [1, 2]. Ожидается, что в дальнейшем число больных будет расти, что приведет к увеличению доли нетрудоспособного населения. Решение этой проблемы имеет первостепенное значение для общественного здравоохранения.

В настоящее время основные методы лечения ОА направлены на уменьшение вы-

раженности симптомов заболевания [3]. Немедикаментозные вмешательства, такие как физиотерапия, снижение массы тела и физическая нагрузка, приводят к некоторому уменьшению боли. Медикаментозные методы включают применение парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), внутрисуставное введение глюкокортикоидов или гиалуроновой кислоты, глюкозамина сульфата и хондроитин-сульфата. Большинство из этих препаратов эффективно уменьшают выраженность симптомов, однако терапевтический арсенал средств, влияющих на прогрессирование заболевания, остается очень скудным. Несмотря на проведение исследований с многообещающими препаратами, в настоящее время все еще сохраняется необходимость в эффек-

тивном средстве, обладающем структурно- и симптом-модифицирующей активностью, – DMOAD (disease-modifying osteoarthritis drug – препарате, модифицирующем течение ОА) [3–9]. Это очень важно, поскольку по мере прогрессирования заболевания симптом-модифицирующих препаратов становится недостаточно, и единственным способом лечения остается протезирование сустава, которое является как дорогостоящим, так и инвазивным методом.

Очевидно, что имеется острая необходимость в появлении новых методов лечения ОА, особенно обладающих структурно-модифицирующей активностью. В настоящей статье приводится обоснование и описывается дизайн крупномасштабного многоцентрового международного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по применению стронция ранелата у больных ОА коленного сустава.

Обоснование

ОА долгое время считался заболеванием, при котором дегенеративные изменения касаются только хрящевой ткани. Однако недавно было обнаружено, что патологический процесс затрагивает все структуры сустава, особенно субхондральную костную пластинку [10]. Тем не менее остается неизвестным, является ли триггерным фактором, лежащим в основе заболевания, повреждение хряща, субхондральной кости или обеих структур. Несомненно, повреждение субхондральной костной пластинки играет большую роль как в патогенезе ОА, так и в развитии болевого синдрома (например, при болезненных микропереломах субхондральной костной пластинки) [10, 11].

Разработка метода лечения, влияющего на ремоделирование кости, особенно на активность остеобластов, остеокластов и остецитов одновременно, может иметь большое значение для лечения ОА. Стронция ранелат представляет собой препарат для лечения остеопороза (ОП), механизм действия которого заключается в разобщении процессов ремоделирования кости за счет стимуляции образования костной ткани и подавления ее резорбции [12]. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что стронция ранелат усиливает репликацию преостеобластов и стимулирует дифференцировку остеобластов, что приводит к повышению активности процессов костеобразования. Влияние стронция ранелата на ремоделирование кости связывают с активацией кальций-чувствительных рецепторов [13, 14], которые экспрессируются остеокластами, остеобластами и остеоцитами, а также хондроцитами [15]. Его антирезорбтивное действие проявляется посредством влияния на систему «рецептор активатора ядерного фактора каппа В (RANK)/RANK-лиганд/остеопротегерин», которая играет основную роль в образовании остеокластов [13, 16, 17].

Испытания стронция ранелата проводились более чем у 6500 пациентов с постменопаузальным ОП в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях III фазы: SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention – лечение ОП позвоночника) и TROPOS (лечение ОП периферического скелета). В этих исследованиях, по данным ретроспективного анализа, проведенного среди пациентов с высоким риском развития переломов, применение стронция ранелата приводило к сни-

жению относительного риска развития позвоночных и внепозвоночных переломов, включая перелом бедренной кости [18, 19].

Действие стронция ранелата на субхондральную кость у человека изучалось *in vitro* в исследовании, в котором сравнивались участки нормальной кости и кости больного ОП. Стронция ранелат подавлял резорбцию субхондральной костной пластинки путем снижения активности матриксных металлопротеиназ, остеопротегерина и RANK-лиганда, секретируемых костными клетками, в частности остеобластами [20]. Эти клетки являются основными регуляторами костной резорбции, и результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии стронция ранелата на патофизиологические процессы при ОА. Кроме воздействия на ремоделирование субхондральной кости, стронция ранелат (по данным доклинических исследований) может оказывать непосредственное влияние на хрящ путем восстановления баланса между процессами анаболизма и катаболизма, дисбаланс которых наблюдается при ОА [21]. Стронция ранелат стимулирует синтез хрящевого матрикса *in vitro* хондроцитами, взятыми у здоровых людей и больных ОА [21]. Согласно наблюдениям, это происходит за счет стимуляции синтеза протеогликанов (содержание которых снижено при ОА) без влияния на разрушение хряща. Все вместе эти результаты свидетельствуют о положительном эффекте стронция ранелата на патофизиологические процессы при ОА.

Возможная эффективность стронция ранелата у больных ОА изучалась в ретроспективном анализе исследований III фазы, посвященных ОП. Так, анализ в исследовании TROPOS, в который были включены 2617 пациентов, был выполнен для оценки влияния препарата на состояние хряща по результатам анализов мочи, бравшихся во время каждого посещения в течение 3 лет. Все участники страдали остеопорозом, а у 22% (565 больных) в начале исследования имелись симптомы ОА. Применение стронция ранелата сопровождалось снижением уровня биомаркеров разрушения хрящевой ткани в моче у 15–20% пациентов (неоэпитопа С-телопептида коллагена II типа [CTX-II]); $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо (ПЛ) [22]. Этот эффект был зарегистрирован через 3 мес и сохранялся более 3 лет [23]. Он также не зависел от наличия ОА в начале исследования.

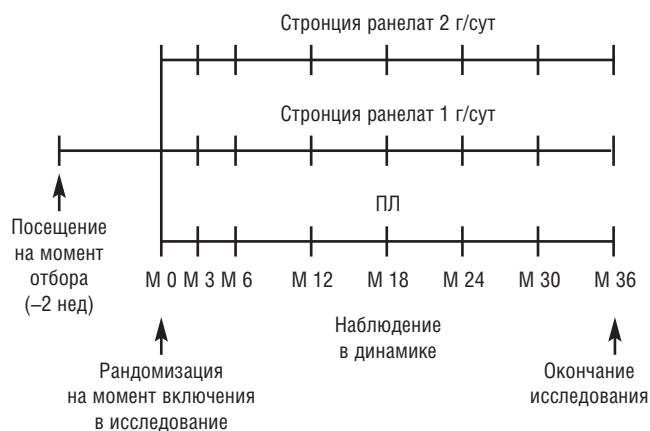
Целью другого ретроспективного анализа была оценка клинического эффекта стронция ранелата на прогрессирование ОА позвоночника. В этом анализе были объединены 1105 больных из исследований SOTI и TROPOS, страдавших ОП и сопутствующим ОА позвоночника, подтвержденным рентгенологически, у которых имелись результаты рентгенографии поясничного отдела позвоночника в начале исследования и через 3 года лечения [24]. Оценка остеоартроза по шкале Лейна [25] проводилась для каждого межпозвонкового пространства. При этом учитывали наличие остеофитов, сужений пространств между дисками и склероз межпозвонковых пространств. Лечение стронция ранелатом в течение 3 лет приводило к снижению общей оценки по шкале Лейна на 42% ($p = 0,0005$ по сравнению с ПЛ) и снижению оценки сужения пространства между дисками на 33% ($p = 0,03$, по сравнению с ПЛ). Отмечено также увеличение количества больных без боли в спине на 34% ($p = 0,03$ по сравнению с ПЛ) [24].

Однако эти многообещающие результаты были получены у больных с ОП и не могут быть применены непосредственно к пациентам с ОА, не страдающим ОП.

Тем не менее они позволяют предположить, что стронция ранелат может замедлить прогрессирование ОА за счет структурно-модифицирующего действия на процесс разрушения хряща и субхондральной кости, а также уменьшить выраженность болевого синдрома. Таким образом, целью рандомизированного клинического исследования, которое описывается в настоящей статье, является оценка преимуществ стронция ранелата (1 и 2 г в сутки), по сравнению с ПЛ, для замедления деградации хряща в течение 3 лет у мужчин и женщин с ОА коленного сустава.

Дизайн исследования

В международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы были включены три параллельные группы (стронция ранелат 1 г/сут, 2 г/сут и ПЛ). В исследовании принимают участие 98 медицинских центров из 18 стран (Австралия, Австрия, Бельгия, Канада, Чешская Республика, Дания, Эстония, Франция, Германия, Италия, Нидерланды, Литва, Польша, Португалия, Румыния, Россия, Испания и Великобритания). Дизайн исследования представлен на рисунке, а основные критерии отбора и включения в исследование описаны в табл. 1. Вкратце: для участия в исследовании отбираются ходячие мужчины и женщины белой расы в возрасте 50 лет и старше, страдающие первичным ОА коленного сустава согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Эти критерии включают боль в течение большинства дней за предыдущий месяц (минимум половину месяца) с оценкой интенсивности ≥ 40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Критериями включения являются наличие на момент начала исследования рентгенографических стадий 2 и 3 по классификации Kellgren и Lawrence, ширина суставной щели (ШСШ) от 2,5 до 5 мм и преимущественное поражение медиального отдела коленного сустава. Коленный сустав, по которому будет проводиться оценка, определяется исследователем в момент отбора. Если оба коленных сустава соответствуют критериям включения, то оценка будет проводиться по суставу с более выраженным болевым синдромом (т. е. с наиболее высокой оценкой по ВАШ). Если интенсив-



Дизайн исследования. М – месяц

Таблица 1 Основные критерии отбора, включения и исключения

Критерии отбора

- Мужчины и женщины белой расы
- Возраст ≥ 50 лет
- Возможность передвигаться без посторонней помощи
- Первичный ОА коленного сустава согласно критериям ACR (боль в коленном суставе в течение большинства дней за предыдущий месяц с интенсивностью ≥ 40 мм по 100-миллиметровой ВАШ), а также наличие хотя бы одного из шести критериев: возраст 50 лет или старше; длительность скованности >30 мин; крепитация; болезненность в костях; наличие костных разрастаний; отсутствие местного повышения температуры
- Письменное информированное согласие

Не соответствовали критериям отбора больные с:

- установленным протезом коленного сустава или его планируемой установкой в течение последующего года;
- недавно (<1 года) выполненным протезированием тазобедренного сустава, плохой приживаемостью протеза тазобедренного сустава или планируемым протезированием тазобедренного сустава в течение последующего года;
- перенесенной остеотомией нижней конечности;
- перенесенной операцией на оцениваемом коленном суставе (включая артроскопию) в течение года до отбора;
- ОА тазобедренного сустава с клиническими проявлениями;
- любыми внутрисуставными инъекциями в коленный сустав в течение предыдущих 3 мес (6 мес для гиалуроновой кислоты);
- вторичным ОА коленного сустава: посттравматическим (развившимся после тяжелой травмы, сопровождающимся клиническими проявлениями и зарегистрированным документально), внутрисуставным переломом, клинически значимыми деформациями нижних конечностей (варусной или вальгусной), инфекционным артритом, воспалительным заболеванием сустава, подагрой, выраженным хондрокальцинозом (псевдоподагрой), болезнью Педжета, охронозом, акромегалией, гемохроматозом, болезнью Вильсона, первичным остеохондроматозом, остеонекрозом, гемофилией;
- наличием в анамнезе венозной тромбоэмболии (включая тромбоэмболию ветвей легочной артерии) или высоким риском венозной тромбоэмболии;
- прогрессирующим серьезным заболеванием (угрожающим жизни заболеванием сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями крови, включая миелому, рак с риском метастазирования в кости, другими онкологическими заболеваниями в течение предыдущих 5 лет, за исключением базалиомы и полностью удаленной плоскоклеточной карциномы);
- злоупотреблением алкоголем в анамнезе (≥ 160 г в сутки);
- тяжелой почечной недостаточностью (клиренсом креатинина <30 мл/мин по формуле Кокрофта);
- носительством ВИЧ, вирусов гепатитов В или С;
- необъяснимой выраженной потерей массы тела ($>10\%$ в течение предыдущего года);
- возможным эффектом предыдущего лечения на метаболизм хряща или кости: перорального или внутривенного применения бисфосфонатов <1 года до отбора, терипаратида или ралоксифена <7 дней до отбора, диацереина, глюкозамина (сульфата или других форм ≥ 1500 мг в сутки), хондроитинсульфата, неомыляемых соединений авокадо и сои <3 мес до отбора, внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты <6 мес до отбора, а также применением препаратов, подавляющих активность матриксных металлопротеиназ (например, тетрациклина и его структурных аналогов) <3 мес до отбора;
- приемом глюкокортикоидов (пероральных, ингаляционных >1500 мкг в сутки или внутрисуставных <3 мес до отбора)

Критерии включения

- ОА с рентгенографическими стадиями 2 и 3 по классификации Kellgren и Lawrence;
- ШСШ от 2,5 до 5 мм

Критерии исключения

- Преимущественное поражение латерального отдела коленного сустава

ность боли на момент отбора одинакова в обоих суставах, то выбирается сустав с более высокой стадией по классификации Kellgren и Lawtence и/или более узкой суставной щелью. Если оба коленных сустава одинаково болезненны и имеют одинаковую стадию по классификации Kellgren и Lawtence, тогда коленный сустав выбирается по усмотрению исследователя.

Протокол исследования и другие документы, имеющие отношение к информированному согласию и информации об исследователях, были рассмотрены независимыми этическими комитетами в странах-участниках, а также исследователями, координаторами и спонсорами в соответствии с требованиями местного законодательства. Письменное информированное согласие берется у всех участников. Исследование проводится в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (1964 г. и последующих пересмотров). Исследование зарегистрировано в базе данных текущих контролируемых исследований (www.controlled-trials.com; № ISRCTN41323372).

Лечение, наблюдение в динамике и обследование

На момент включения в исследование пациентам даются инструкции о том, что в течение всего исследования они должны принимать одно саше (стронция ранелата 2 г/сут, 1 г/сут или ПЛ) один раз в сутки перед сном (порошок предварительно развести в 0,5 мл воды), предпочтительно через 2 ч после еды. Распределение по группам производится равномерно с помощью интерактивной системы с голосовым ответом, со стратификацией по медицинскому центру и по полу. Пациентам и исследователям не изве-

стен характер распределения по группам. Исследуемые препараты выглядят одинаково (имеют одинаковую упаковку, маркировку и внешний вид гранул). В течение всего периода исследования запрещается прием препаратов, оказывающих действие на метаболизм хряща или кости (см. табл. 1), а также глюкокортикоидов. Допускается применение физиотерапии, реабилитационной терапии и альтернативных методов, так же как и использование анальгетиков и НПВП для облегчения боли при необходимости. Тем не менее прием любого обезболивающего препарата прекращается минимум за пять периодов полувыведения перед следующим посещением в целях адекватной оценки симптомов.

Критерии отбора и включения, данные анамнеза, сопутствующее лечение или процедуры, основные показатели жизнедеятельности оцениваются на момент отбора и/или включения (M0). Участники приходят для обследования в динамике через 3 и 6 мес (M3 и M6) и далее через каждые 6 мес вплоть до 3 лет (см. рисунок). Схема проведения обследований представлена в табл. 2.

Рентгенография коленных суставов

Рентгенологическое исследование коленных суставов производится по стандартной методике [28] на момент включения в исследование для обоих коленных суставов, и через 1, 2 и 3 года (M12, M24 и M36) для коленного сустава, по которому производится оценка эффективности лечения. Снимок выполняется в прямой задней проекции с пассивным сгибанием, при этом оба коленных сустава контактируют с кассетой и находятся в одной плоскости с тазобедренными суставами, надколенником и кончиками больших пальцев.

Таблица 2 Схема проведения обследования

	Отбор	M0	M3	M6	M12	M18	M24	M30	M36
Информированное согласие	X								
Критерии отбора и включения	X	X							
Данные анамнеза	X								
Данные обследования	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Комплаенс			X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующее лечение и процедуры	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Показатели эффективности									
<i>Основной оцениваемый показатель</i>									
• Рентгенография коленного сустава	X				X		X		X
<i>Основные вторичные показатели</i>									
• Алгофункциональный индекс WOMAC		X		X	X	X	X	X	X
• Интенсивность болей в коленном суставе (ВАШ)	X	X		X	X	X	X	X	X
• Частота обострений (дневник пациента)			X	X	X	X	X	X	X
• Применение обезболивающих препаратов и НПВП (дневник пациента)			X	X	X	X	X	X	X
Объективная оценка состояния коленного сустава	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Биохимические костные и хрящевые маркеры</i>									
• МРТ		X			X		X		X
• Качество жизни (SF-36)		X		X	X	X	X	X	X
Оценка безопасности									
• Побочные эффекты	X	X	X	X	X	X	X	X	X
• Лабораторные исследования (биологическая переносимость)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
• Забор крови для исследования фармакокинетики		X	X	X	X	X	X	X	X

Примечание. WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (индекс остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера).

Чтобы добиться единообразия укладок, используют рамку для рентгенографических укладок SynaFlexer Plexiglass (Synarc Inc., США), которая была разработана для проведения серийной рентгенографии у одного пациента и у нескольких пациентов. Рентгеновский пучок наклоняют под углом 10° для выравнивания с плато большеберцовой кости.

Для контроля качества рентгенограмм коленных суставов, выполненных на момент включения в исследование и в ходе наблюдения в динамике, был установлен ряд критериев (четкость изображения, правильность укладки, наличие маркера и 10-миллиметровой рентгеноконтрастной линейки для увеличения, указание угла рентгеновского пучка и выполнение в прямой задней проекции). В случае неудовлетворительного качества рентгенограммы исследователь должен сделать повторный снимок. Перед началом исследования рентгенолаборанты проходят 2-дневное обучение у опытных специалистов (Synarc, Гамбург, Германия). Им также выдают техническое руководство и краткий справочник. За период исследования они проходят обучение ежегодно в течение 3 лет. От специалистов на местах требуется добиться, чтобы расположение медиального плато большеберцовой кости было одинаковым на первоначальной и последующих рентгенограммах. А специально разработанная процедура контроля качества помогает удостовериться в правильности расположения межсуставной щели и медиального плато большеберцовой кости и направлении рентгеновского пучка, поскольку это основные факторы, которые влияют на измерение ШСЩ. На всех рентгенограммах, сделанных на момент включения в исследование, определяют стадию заболевания по классификации Kellgren и Lawtence, измеряют ШСЩ и устанавливают преимущественное поражение медиального или латерального отдела.

Все рентгенограммы централизованно собирают, оцифровывают с помощью сканера Array Dicom, сохраняют в несжатом формате DICOM 3 с помощью системы Synarc (Гамбург, Германия) и отсылают в основной центр расшифровки рентгенограмм (Association Prevention des Maladies Osseuses, Лион, Франция) для расшифровки (D. Gensburger). Повторная расшифровка рентгенограмм проводится во втором центре (Льеж, Бельгия) специалистом, использующим такую же методику (R. Deroisy). Минимальная ШСЩ (мм) в медиальном тибеофemorальном отделе определяется с помощью стандартизированной полуавтоматической компьютерной методики, подробно описанной в других источниках. Коэффициент увеличения определяется с помощью 10-миллиметровой рентгеноконтрастной линейки. Затем специалист, расшифровывающий рентгенограмму, обрезает изображение, выбрав представляющий особый интерес прямоугольный участок (который заключается между горизонтальной линией, проходящей по нижним краям мышелков бедренной кости, и двумя перпендикулярными ей линиями, соприкасающимися с выпуклостями краев мышелков). Программа автоматически создает две параллельные линии на расстоянии 15 мм друг от друга, одна из которых отстоит на 10 мм от межмышелковой линии. В области, ограниченной этими двумя линиями, исследователь определяет края большеберцовой и бедренной костей, чтобы вычертить прямоугольник. Рентгенограммы расшифровываются попарно в хронологическом порядке. Специалисту, расшифровыва-

ющему рентгенограммы, неизвестен характер распределения по группам конкретных больных. Временная последовательность не является замаскированной, и каждая последующая рентгенограмма оценивается в сравнении с первоначальной. Как известно, это повышает чувствительность и воспроизводимость оценок [30–32].

До начала исследования и далее с интервалами 1 год в ходе исследования в каждом центре, выполняющем расшифровку рентгенограмм, проводилась оценка воспроизводимости результатов чтения 70 пар рентгенограмм коленного сустава, не имеющих отношения к исследованию, у одного и того же исследователя.

Другие рентгенологические показатели включают рентгенологическое прогрессирование (сужение суставной щели $\geq 0,5$ мм за 3 года) и клинико-рентгенологическое прогрессирование (сужение суставной щели $\geq 0,5$ мм без клинически значимого улучшения за 3 года, т. е. улучшение на 20% и менее по разделу шкалы WOMAC, оценивающему выраженность болевого синдрома).

Другие виды обследования

Оценка по шкале WOMAC проводится на момент включения в исследование и далее с интервалом 6 мес. WOMAC — это самостоятельно заполняемая анкета, разработанная для оценки состояния здоровья и исходов у больных с ОА с помощью 24 вопросов, касающихся выраженности болевого синдрома, скованности и функционального состояния сустава [34]. Анкета составлена в виде ВАШ на всех языках, необходимых для стран, принимающих участие в исследовании.

Интенсивность боли в коленном суставе оценивают с помощью ВАШ на момент отбора, включения в исследование и далее с интервалом 6 мес. Для того чтобы оценка болевого синдрома проводилась каждый раз при одинаковых клинических условиях, больные должны прекратить прием любого обезболивающего препарата как минимум за пять периодов полувыведения до очередного визита, что достаточно для вымывания препарата (т. е. 48 ч для большинства анальгетиков и НПВП, 72 ч для цефекоксиба). Объективный осмотр коленного сустава проводят во время каждого посещения. При осмотре оценивают местную температуру, наличие отека и выпота. Больных также просят один раз в неделю сообщать по телефону данные относительно выраженности боли (которые отмечаются в электронных дневниках пациентов). Эти сведения затем регистрируются в электронной базе данных и включают частоту болевых приступов, интенсивность боли (которую классифицируют как 1 = боль низкой интенсивности, 2 = боль средней интенсивности и 3 = интенсивная боль) и употребление обезболивающих средств и НПВП (число дней и количество таблеток в день).

Образцы крови и мочи (по 10 мл каждый) собирают утром натощак на момент включения в исследование и во все последующие посещения. В образцах оценивается наличие биомаркеров разрушения хряща (пропептида С проколлагена II типа в крови, гиалуроновой кислоты в крови, СТХ-II в моче) и кости (специфической костной щелочной фосфатазы и перекрестно-связанных С-телопептидов коллагена II типа) [35, 36]. Изучаются также показатели биологической переносимости (клинический анализ крови, биохимический анализ крови и мочи, свертываемость крови) и фармакокинетика препарата (содержание стронция в крови).

У части больных проводится магнитно-резонансная томография (МРТ) оцениваемого колена на момент включения в исследование и далее с интервалом 1 год вплоть до его окончания в специально выбранных медицинских центрах. Снимки МРТ расшифровываются централизованно (в двух центрах: Arthrolab, Монреаль, Канада, и Synarc, Сан-Франциско, США). Основными оцениваемыми показателями являются объем суставного хряща [37], наличие образований в костном мозге и повреждений менисков, а также характеристики других нехрящевых компонентов коленного сустава. Эти показатели оцениваются с помощью шкалы WORMS (Whole ORgan Magnetic resonance Score — шкала МРТ всего органа) [38].

Вопросник SF-36 заполняется на момент включения в исследование и далее через каждые 6 мес во время очередного посещения для оценки качества жизни. Приверженность лечению оценивают во время каждого посещения с 3-го месяца (М3) и далее путем подсчета количества саше, которые пациент возвращает исследователю. Безопасность оценивают во время каждого визита, включая записи относительно побочных эффектов, массы тела, роста, артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Оцениваемые показатели

Основным оцениваемым показателем является изменение ШСЩ (мм) в тибеофemorальном отделе по данным рентгенологического исследования на фоне лечения стронция ранелатом, по сравнению с ПЛ. Основные вторичные показатели представлены в табл. 3.

Статистические методы

Размер выборки устанавливался в соответствии с разницей в изменении ШСЩ между больными, получавшими исследуемый препарат и ПЛ, через 3 года, по сравнению с исходной шириной, с помощью двустороннего критерия Даннетта с ошибкой I типа 5%. Нами было установлено, что для достижения статистической значимости с мощностью >90% для разницы между группами в изменении ШСЩ через 3 года 0,2 мм (диапазон 0,18–0,22 мм) требуется включение в исследование 1600 пациентов с учетом частоты выбывания 40% и стандартного отклонения 0,5 мм. Эта оценка согласуется с наблюдавшейся в других исследованиях скоростью сужения суставной щели, равной 0,10 мм в год [39–41].

При оценке основного показателя группы, получающие стронция ранелат, будут сравниваться с группой, получающей ПЛ, с использованием общей линейной модели (метод множественных сравнений Даннетта), с исходным состоянием, медицинским центром и полом в качестве независимых переменных. В результате будут получены скорректированные средние показатели разницы, 95% интервалы и р. Для оценки вторичных конечных точек будут использоваться методы описательной статистики. При этом для сравнительной характеристики рентгенологической и клинико-рентгенологической прогрессии будет применяться критерий χ^2 , для сравнительной оценки по шкалам WOMAC и SF-36 — общая линейная модель, а для сравнения данных, полученных из дневников пациентов, — описательная статистика. Анализ безопасности будет включать описание побочных эффектов и лабораторных показателей.

Частота двусторонней ошибки I типа устанавливается равной 5%. Анализ результатов исследования будет проводиться специалистами отделения биостатистики Institute de Recherche Internationales Servier.

Организация исследования

Для проведения исследования было создано три наблюдательных комитета. Исполнительный комитет гарантирует качество научных данных, осуществляет наблюдение за проведением исследования, а также проверяет и подтверждает достоверность результатов. В его функции входят разработка протокола исследования и внесение в него поправок совместно с организационным комитетом, в который входят представители национальных учреждений, участвующих в координации проекта, и представители центров, занимающихся расшифровкой рентгенограмм. Комитет по безопасности состоит из трех представителей. Члены этих комитетов перечислены в приложении к настоящей статье. Спонсором исследования является компания Servier (Франция).

Заключение

Настоящее крупное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование позволит установить возможности улучшения структуры и уменьшения симптомов на фоне применения стронция ранелата у больных с ОА коленного сустава. Первый пациент был включен в исследование 28 апреля 2006 г. На сегодняшний день в исследование включено 1683 пациента. Средний возраст на момент включения в исследование был равен $62,9 \pm 7,5$ года; 29,6% составляют мужчины, а 70,4% — женщины. Индекс массы тела равен в среднем $29,9 \pm 5,0$ кг/м². Что касается оценки ОА, то в среднем ШСЩ была равна $3,50 \pm 0,84$ мм, и у 61,7% отмечалась стадия 2 заболевания по классификации Kellgren и Lawtence. Средняя оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ составляла $54,0 \pm 22,3$ мм, а по шкале WOMAC $132,1 \pm 62,4$. Результаты исследования ожидаются весной 2012 г.

Таблица 3 Основной и дополнительные оцениваемые показатели

Основной показатель	Рентгенологическое изменение ШСЩ (мм) в тибеофemorальном отделе на фоне приема стронция ранелата и ПЛ, по сравнению с исходным
Дополнительные показатели	- Рентгенографическое прогрессирование (сужение суставной щели $\geq 0,5$ мм за 3 года) - Клинико-рентгенологическое прогрессирование (сужение суставной щели $\geq 0,5$ мм без клинически выраженного улучшения, т. е. улучшение на 20% или менее по разделу шкалы WOMAC, касающемуся оценки болевого синдрома, через 3 года, по сравнению с исходной оценкой) - Алгофункциональная оценка состояния коленного сустава (шкала WOMAC) - Оценка интенсивности болевого синдрома (ВАШ) - Объективная оценка воспаления, местного повышения температуры и наличия выпота - Частота развития болевых приступов и употребления анальгетиков и НПВП (дневник пациента) - Биохимические маркеры разрушения хряща и кости - Показатели МРТ - Шкала SF-36

Прозрачность исследования**Спонсоры**

Спонсором исследования является компания Servier (Франция). Спонсор обеспечивает работу Исполнительного комитета, но не принимает никакого участия в научных исследованиях и не принимает решения независимо от Комитета, который нес полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларации о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

C. Co. получил гонорар за консультации от компаний Amgen, ABBN, Novartis, Pfizer, Merck Sharp and Dohme, Eli Lilly и Servier. J.-Y. R. получил гонорар за консультации от компаний Servier, Novartis, Negma, Lilly, Wyeth, Amgen, GlaxoSmithKline, Roche, Merckle, Nycomed, NPS, Theramex и UCB, гонорар за лекции от компаний Merck Sharp and Dohme, Lilly, Rottapharm, IBSA, Genevrier, Novartis, Servier, Roche, GlaxoSmithKline, Teijin, Teva, Ebewee Pharma, Zodiac, Analis, Theramex, Nycomed и Novo-Nordisk, поддержку от компаний Bristol Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Rottapharm, Teva, Lilly, Novartis, Roche, GlaxoSmithKline, Amgen и Servier. R. C. получил грант на исследование и гонорар от компаний Merck, Amgen, Servier, Lilly, Roche и Novartis. C. Ch. является председателем Nordic Bioscience A/S и CCBR/Synarc. Он получил гонорар за консультации от Roche, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Proctor and Gamble, Groupe Fournier, Besins Escovisco, Merck Sharp and Dohme, Chiesi, Boehringer Mannheim, Pfizer, GlaxoSmithKline и Amgen. H. G. получил гонорар за консультации от Servier, Novartis, Pfizer, GSK, Roche, Genentech, Lilly, Amgen, Merck, ONO и Bristol Myers Squibb и является держателем акций компании Synarc. N. B. получил гонорар за консультации от Servier и является официальным владельцем авторских прав и товарного знака WOMAC Index. W. B. получил грант и гонорар за консультации от Abbott, Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck-Schering, Lilly, Novartis, Pfizer, Wyeth, Proctor and Gamble, Roche, Sanofi, Servier, Aventis, UCB и Warner Chilcott. F. N. получил оплату от Servier как национальный координатор. J. B. получил гонорар за лекции от Servier и Amgen. E. N. получил гонорар за консультации и лекции от Merck Sharp and Dohme и Rocher. X. C. получил гонорар за консультации и лекции от Expanscience, Negma, Genevriers, Merck Sharp and Dohme, Rottapharm, Fidia, Servier, Pierre Fabre и Smith Nephews, за лекции от Merck Sharp and Dohme, Servier, Expanscience, Ibsa и Genzyme и поддержку от компании Roche за осуществление связи

между подразделениями. P. N. S. получил гонорар от Servier за участие в качестве национального координатора.

Эксперты-рецензенты получили гонорар за соответствующую работу. Эксперты-рецензенты заявляют об отсутствии финансовых взаимоотношений.

Благодарности

Настоящее исследование было представлено в виде стендового доклада на Региональном конгрессе в Дубае (Regional IOF congress in Dubai, 19–22 октября 2011 г.): Reginster J. Y., Chapurlat R., Christiansen C. et al. Эффективность и безопасность стронция ранелата при лечении остеоартроза коленного сустава: рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое международное исследование. Osteoporos Int 2011;22(Suppl 5):S742. P189 (реферат).

Приложение**Исполнительный комитет**

J.-Y. Reginster (председатель), C. Cooper (международный координатор), C. Christiansen, P. Delmas (выбыл в июле 2008 г.), R. Chapurlat (участвует с 2008 г.), H. Genant, J. Zacher, N. Bellamy.

Организационный комитет

C. Cooper (международный координатор, председатель), национальные координаторы (см. ниже) и представители центров расшифровки рентгенограмм: центра расшифровки рентгенограмм коленного сустава (M. Arlot), центра расшифровки рентгенограмм и МРТ коленного сустава (H. Genant, Synarc), МРТ коленного сустава (J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier) и из центра биохимических маркеров и центральной лаборатории (J. Collette).

Комитет безопасности

C. Speirs, G. Breart, O. Meyer.

Основной центр расшифровки (Лион)

D. Gensburger, M. Arlot, J.-P. Roux, R. Chapurlat.

Основной центр расшифровки (Льеж)

R. Deroisy, O. Bruyere, J.-Y. Reginster.

Основной центр расшифровки МРТ (Монреаль)

J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier.

Основной центр расшифровки МРТ (Сан-Франциско)

H. Genant.

Национальные координаторы

P. Sambrook (Австралия), B. Leeb (Австрия), A. Verbruggen (Бельгия), W. Bensen (Канада), T. Hala (Чешская Республика), M. Holm-Bentzen (Дания), I. Valter (Эстония), X. Chevalier (Франция), B. Swoboda (Германия), S. Adami (Италия), F. Breedveld и M. Kloppenburg (Нидерланды), E. Grazuleviciute (Литва), J. Badurski (Польша), J. Branco (Португалия), F. Radulescu (Румыния), E. Nasonov (Россия), F. Navarro (Испания), T. Spector (Великобритания).

ЛИТЕРАТУРА

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG 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 RW et al. 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 2010;18:476–99.
4. Matthews GL, Hunter DJ Emerging drugs for osteoarthritis. Expert Opin Emerg Drugs 2011;16:479–91.
5. Bingham CO III, Buckland-Wright JC, Garner 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.
6. Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial

- [ISRCTN01928173]. *Arthr Res Ther* 2005;7:R625–33.
7. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795–808.
 8. Hellio Le Graverand-Gastineau MP. OA clinical trials: current targets and trials for OA. Choosing molecular targets: what have we learned and where we are headed? *Osteoarthr Cartilage* 2009;17:1393–401.
 9. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthr Rheum* 2005;52:2015–25.
 10. Kwan TS, Lajeunesse D, Pelletier JP et al. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:51–70.
 11. Karsdal MA, Leeming DJ, Dam EB et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? *Osteoarthr Cartilage* 2008;16:638–46.
 12. Marie PJ. Strontium ranelate: new insights into its dual mode of action. *Bone* 2007;40:S5–8.
 13. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol* 2009;157:1291–300.
 14. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O et al. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol* 2007;74:438–47.
 15. Chang W, Tu C, Chen TH et al. Expression and signal transduction of calcium-sensing receptors in cartilage and bone. *Endocrinology* 1999;140:5883–93.
 16. Atkins GJ, Weldon KJ, Halbout P et al. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int* 2009;20:653–64.
 17. Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone* 2008;42:1131–6.
 18. Meunier PJ, 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;350:459–68.
 19. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC 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.
 20. Tat SK, Pelletier JP, Mineau F et al. Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodelling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone* 2011;49:559–67.
 21. Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Miner Res* 2001;16:299–308.
 22. Alexandersen P, Karsdal MA, Qvist P et al. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women. *Bone* 2007;40:218–22.
 23. Alexandersen P, Karsdal MA, Byrjalsen I et al. Strontium ranelate effect in postmenopausal women with different clinical levels of osteoarthritis. *Climacteric* 2010;14:236–43.
 24. Bruyere O, Delferriere D, Roux C et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:335–9.
 25. Lane NE, Nevitt MC, Genant HK et al. Reliability of new indices of radiographic osteoarthritis of the hand and hip and lumbar disc degeneration. *J Rheumatol* 1993;20:1911–8.
 26. Altman R, Asch E, Bloch D et al. 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. *Arthr Rheum* 1986;29:1039–49.
 27. Kellgren MJ. The Epidemiology of Chronic Rheumatism: Atlas of Standard Radiographs, 2nd ed. Oxford, UK: Ingersleben Blackwell Scientific, 1963.
 28. Kothari M, Guermazi A, Von Ingersleben G et al. Fixed-flexion radiography of the knee provides reproducible joint space width measurements in osteoarthritis. *Eur Radiol* 2004;14:1568–73.
 29. Gensburger D, Arlot M, Sornay-Rendu E et al. Radiologic assessment of age-related knee joint space changes in women: a 4-year longitudinal study. *Arthr Rheum* 2009;61:336–43.
 30. Gensburger D, Roux JP, Arlot M et al. Influence of blinding sequence of radiographs on the reproducibility and sensitivity to change of joint space width measurement in knee osteoarthritis. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010;62:1699–705.
 31. Felson DT, Nevitt MC. Blinding images to sequence in osteoarthritis: evidence from other diseases. *Osteoarthr Cartilage* 2009;17:281–3.
 32. Botha-Scheepers S, Watt I, Breedveld FC, Kloppenburg M. Reading radiographs in pairs or in chronological order influences radiological progression in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1452–5.
 33. Altman RD, Abadie E, Avouac B et al. Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2005;13:13–9.
 34. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH et al. 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* 1988;15:1833–40.
 35. Sowers MF, Karvonen-Gutierrez CA, Yosef M et al. Longitudinal changes of serum COMP and urinary CTX-II predict X-ray defined knee osteoarthritis severity and stiffness in women. *Osteoarthr Cartilage* 2009;17:1609–14.
 36. Garnero P, Piperno M, Gineys E et al. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001;60:619–26.
 37. Raynaud JP, Kauffmann C, Beaudoin G et al. Reliability of a quantification imaging system using magnetic resonance images to measure cartilage thickness and volume in human normal and osteoarthritic knees. *Osteoarthr Cartilage* 2003;11:351–60.
 38. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2004;12:177–90.
 39. Emrani PS, Katz JN, Kessler CL et al. Joint space narrowing and Kellgren–Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis. *Osteoarthr Cartilage* 2008;16:873–82.
 40. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthr Rheum* 2008;58:3183–91.
 41. Kahan A, Uebelhart D, De VF et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2009;60:524–33.