

Опыт применения Бивалоса (стронция ранелата) при постменопаузальном остеопорозе

*И.А. Скрипникова, Е.А. Поддубская, О.В. Косматова, В.Е. Новиков,
Л.М. Мурашко, А.С. Абирова, В.А. Выгодин
ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва*

Происходящие при остеопорозе (ОП) изменения костной ткани приводят к хрупкости костей и склонности к переломам. Постменопаузальный ОП широко распространен, и у 40% женщин в этот период происходят переломы, связанные со снижением костной массы [18]. Основной целью лечения ОП является не только уменьшение частоты переломов позвонков и периферических костей, но и сохранение социальной активности, связанное с качеством жизни пациента. В связи с этим постоянно ведется поиск препаратов, нормализующих костный обмен, хорошо переносимых и удобных для приема с учетом долгосрочности проводимой терапии. В настоящее время наиболее широко используемым классом лекарственных средств для лечения ОП считают антирезорбтивные препараты, подавляющие функцию остеокластов, снижающих скорость ремоделирования костной ткани, но слабо влияющих на процесс образования кости. К таким препаратам относятся эстроген-гестагенные препараты [20], селективные модуляторы эстрогенных рецепторов [12] либо обладающие недостаточным костеобразующим действием бисфосфонаты [7,19]. Применение этих препаратов может быть недостаточно эффективно у пациентов с низким уровнем костного обмена и замедленным костеобразованием. Среди костестимулирующих препаратов способность предотвращать новые переломы доказана у паратиреоидного гормона, однако стимулирующее влияние его на кость сопровождается ускорением костной резорбции [21]. Недавно появившийся в клинической практике стронция ранелат, зарегистрированный в России как «Бивалос®» (в Европе – «Протелос®») продемонстрировал возможность раздельного влияния на процессы костного метаболизма на экспериментальном [5,6,8,10,13] и клиническом [3,15,16,22] уровнях. Благодаря новому механизму действия, эффективному влиянию на разные детерминанты прочности кости, на снижение риска развития переломов различной локализации стронция ранелат в ряде европейских стран, и в том числе в России, отнесен к первой линии препаратов для лечения ОП [1,2].

Адрес: Москва, ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий

Цель: изучить эффективность Бивалоса по влиянию на минеральную плотность кости (МПК), специфические маркеры костного обмена, качество жизни пациентки и оценить переносимость препарата.

Материал и методы

В открытое 12-месячное исследование включено 45 пациенток, у которых на амбулаторном приеме был выявлен постменопаузальный ОП. В исследовании принимали участие пациентки в возрасте от 51 года до 70 лет, имевшие менопаузу продолжительностью более 2-х лет и подписавшие информированное согласие. Бивалос принимали в виде саше по 2 г в сутки в вечернее время через 2 часа после ужина. Наряду с Бивалосом назначалась терапия Кальцием D₃ Никомед форте в суточной дозе 2 табл, что эквивалентно 1000 мг кальция, и 800 МЕ витамина D₃. Контрольную группу составили 15 женщин, которые в течение 12 мес принимали только Кальций D₃ Никомед в той же суточной дозе, что и основная группа. Критериями исключения были: наличие заболеваний или прием препаратов, вызывающих вторичный ОП, онкологические заболевания, выраженные нарушения функции печени и почек, использование препаратов для лечения ОП в течение 6 мес до включения в исследование, кроме кальция и витамина D, гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Клинические и лабораторные обследования проводились на скрининге, а затем через 3, 6 и 12 мес. Клиническое обследование включало антропометрию, оценку общего состояния, болевого синдрома и влияние его на активность, качество жизни пациентки по 5-балльной шкале (от 0 до 5 баллов) и выявление нежелательных явлений. Показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма оценивались по уровню ионизированного кальция, неорганического фосфора и общей щелочной фосфатазы (ОЩФ), остеокальцина (ОК), С-терминального телопептида (СТх, β-crosslaps). Для исключения медикаментозного вторичного гиперпаратиреоза измерялся уровень паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови.

Для диагностики ОП и мониторинга терапии всем пациенткам выполнялась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) на аппарате Delphi W, Hologic до лечения, через 6 мес и после

окончания лечения. Диагноз ОП устанавливался на основании критериев ВОЗ, при значении Т-критерия $\geq 2,5$ SD. Диагностика переломов позвонков осуществлялась на том же денситометре до и после лечения с помощью дополнительной программы «Моментальная оценка позвоночника» Instant vertebral assessment (IVA), которая характеризуется высокой чувствительностью, сопоставимой со стандартной рентгенографией [4, 25].

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, включая различные параметрические и непараметрические критерии проверки гипотез (использовался критерий Стьюдента для парных выборок или критерий Уилкоксона при отсутствии нормального распределения признака). Парное сравнение групп проводилось с помощью метода Манна-Уитни. В анализ эффективности лечения были включены все пациентки, которые получили хотя бы одну дозу препарата (ИТТ – intention to treat). Оценка безопасности была проведена у всех пациенток, включенных в исследование, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и хотя бы один раз были оценены в отношении безопасности.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациенток до начала лечения представлена в табл. 1. Все пациентки имели диа-

Таблица 1
ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОК, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель	Основная группа M \pm m (n=30)	Контрольная группа M \pm m (n=12)
Средний возраст, лет	64,6 \pm 1,2	62,3 \pm 1,4
Средний рост, м	1,6 \pm 0,05	1,54 \pm 0,03
Средний вес, кг	68,6 \pm 0,04	66,1 \pm 0,06
Индекс Кетле, кг/м ²	26,4 \pm 2,6	27,5 \pm 2,8
Длительность менопаузы, лет	16,1 \pm 1,1	15,3 \pm 1,3
МПК, г/см ² :L1-L4	0,629 \pm 0,02	0,698 \pm 0,05*
шейка бедра	0,611 \pm 0,02	0,614 \pm 0,02
прокс. отдел бедра	0,744 \pm 0,02	0,763 \pm 0,04
Переломы:	n (%)	n (%)
позвонков	6 (20)	3 (10)
периферические	8 (26)	5 (17)

Примечания: различия между группами: * – $p < 0,05$

Оценка эффективности лечения проводилась по ряду параметров: 1) на основании динамики МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра (ИТТ – анализ), 2) по результатам исследования показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, 3) по влиянию на болевой синдром, активность и качество жизни пациента.

Изменение показателей МПК на фоне лечения Бивалосом.

Результаты измерения МПК представлены в табл. 2.

ДИНАМИКА МПК НА ФОНЕ ТЕРАПИИ БИВАЛОСОМ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Показатели	Визит 0	Основная группа			p
		0-6 мес.	0-12 мес	0-6 мес.	
МПК L1-L2, г/см ²	0,629 \pm 0,02	0,727 \pm 0,02	0,736 \pm 0,02	<0,001	<0,001
МПК шейки бедра, г/см ²	0,606 \pm 0,03	0,619 \pm 0,01	0,622 \pm 0,01	<0,1	<0,05
МПК прокс. отдела бедра, г/см ²	0,744 \pm 0,02	0,758 \pm 0,02	0,766 \pm 0,02	<0,01	<0,001
		Контрольная группа			p
МПК L1-L2, г/см ²	0,698 \pm 0,05	0,696 \pm 0,05	0,698 \pm 0,04	нд	нд
МПК шейки бедра, г/см ²	0,614 \pm 0,02	0,609 \pm 0,03	0,603 \pm 0,02	нд	нд
МПК прокс. отдела бедра, г/см ²	0,763 \pm 0,04	0,756 \pm 0,04	0,751 \pm 0,04	нд	нд

гностированный ОП в одной из областей измерения (L1-L4, шейка бедра или проксимальный отдел бедра). Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по всем параметрам, за исключением МПК в области L1-L4, которая была достоверно выше в контрольной группе.

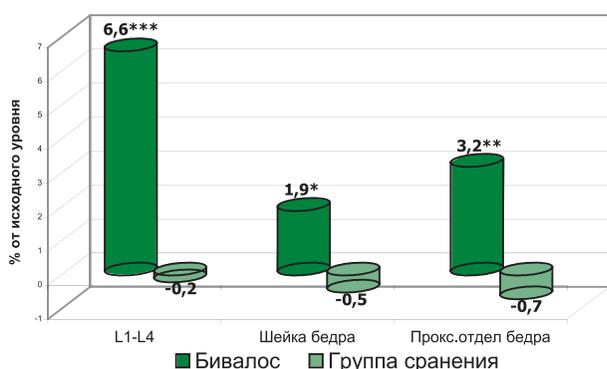
Периферические переломы в анамнезе у пациенток основной группы были выявлены у 8 (26%) женщин, переломы позвонков – у 6 (20%). В контрольной группе переломы позвонков отмечены у 3 (10%), а периферические переломы – у 5 (17%) женщин.

В основной группе закончили исследование 27 пациенток, 3 пациентки выбыли в процессе исследования по разным причинам: 2 – из-за развития нежелательных явлений, 1 – из-за нерегулярного приема препарата.

На фоне терапии Бивалосом отмечалась достоверная положительная динамика МПК в поясничном отделе позвоночника ($p < 0,001$) и в проксимальном отделе бедра ($p < 0,01$) уже после 6 месяцев терапии, в то время как в шейке бедра различия МПК были недостоверны. Через 12 месяцев лечения относительный прирост МПК в этих отделах скелета стал еще более выраженным и составил в среднем 6,6% для позвоночника ($p < 0,0001$), 1,9% для шейки бедра ($p < 0,05$) и 3,2% для проксимального отдела бедра ($p < 0,001$). По сравнению с контрольной, в основной группе прирост МПК в позвоночнике составил 6,9%, в шейке бедра – 2,5%, в проксимальном отделе бедра – 4,2% (рис. 1).

Положительная динамика на фоне лечения Бивалосом в области L1-L4 была отмечена у 21

Рисунок 1
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МПК ЗА 12 МЕСЯЦЕВ
НАБЛЮДЕНИЯ (ИТТ – анализ).



женщины, отрицательная – у 1, и у 5 пациенток МПК не изменилась. В области шейки бедра значимая положительная динамика МПК выявлена у 16 пациенток, отрицательная – у 3, без динамики – у 7 пациенток. В проксимальном отделе бедра прирост МПК наблюдался у 19 чел., снижение МПК – у 1, стабильные показатели – у 7 пациенток.

При разделении пациенток по длительности менопаузы на две группы: 1 группа – менее 15 лет и 2 группа – более 15 лет – было выявлено, что прирост МПК был достоверно выше в области L1-L4 у женщин с продолжительностью менопаузы более 15 лет (3,9 % и 9,7% соответственно, $p < 0,05$). Такая же закономерность отмечалась при разделении женщин на группы по возрастному признаку: моложе 65 лет и старше 65 лет. У женщин моложе 65 лет прирост костной массы составил 4,7%, старше 65 лет – 7,5% ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что в нашем исследовании прирост костной массы был больше выражен в старшей возрастной группе, это не влияло на снижение риска развития новых переломов у женщин разных возрастных групп. В крупных клинических исследованиях (PREVOS, STRATOS, SOTI, TROPOS), проведенных в соответствии с критериями доказательной медицины, была показана эффективность Бивалоса в снижении риска возникновения новых переломов как в общей группе [23], так и в подгруппах, различающихся по наличию исходных факторов риска, в том числе и в разных возрастных группах [24]. В исследовании SOTI было показано,

что прирост МПК по результатам анализа, проведенного через 3 года терапии, составил 12,7% в поясничных позвонках, 7,2% – в шейке бедра, 8,6% – в проксимальном отделе бедра [16]. С учетом влияния стронция на истинный прирост МПК из-за замещения им кальция в микрокристаллической решетке делалась поправка на разницу в атомном весе стронция, которая в 2 раза уменьшает полученные значения [17]. В нашем исследовании значения МПК при соответствующей коррекции оказались равны для поясничного отдела позвоночника 3,3%, для шейки бедра – 0,95%, для проксимального отдела бедра – 1,65%, что практически соответствовало ежегодному приросту МПК, наблюдавшемуся в исследованиях SOTI и TROPOS.

За период наблюдения новых периферических переломов у пациенток, леченных Бивалосом, выявлено не было, но у 1 больной, имевшей самые низкие показатели МПК в группе, отмечен новый компрессионный перелом позвоночника. В контрольной группе были зафиксированы 2 перелома: 1 – перелом лодыжки, 2 – перелом предплечья в результате минимальной травмы. Известно, что способность предотвращать возникновение новых переломов является основным критерием эффективности препаратов для лечения ОП, однако полученные нами данные не позволяют сделать вывод о влиянии Бивалоса на риск переломов из-за небольшого числа пациентов и короткого периода наблюдения. Тем не менее достоверный прирост МПК во всех исследованных отделах скелета является маркером увеличения прочности кости и, соответственно, снижения риска переломов. Прямая связь между повышением МПК в позвонках и бедренной кости и снижением риска позвоночных и непозвоночных переломов на фоне лечения Бивалосом была показана ранее O.Vruyere и соавт. (на каждый 1% увеличения МПК шейки бедра на 3% снижается риск возникновения нового перелома позвонков в течение трех лет) [9].

Изменение показателей кальция-фосфорного обмена и костного метаболизма

Динамика лабораторных показателей сыворотки крови представлена в табл. 3, из которой видно, что имелось небольшое снижение уровня Ca^{2+} и увеличение неорганического фосфора на фоне терапии в пределах референсных значений. Если для Ca^{2+} эти

Таблица 3

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ

Показатель	Визит 0 (n=30)	3 месяца (n=27)	6 месяцев (n=27)	12 месяцев (n=27)
Ca^{2+} , ммоль/л	1,29 ± 0,02	1,25 ± 0,01**	1,24 ± 0,01**	1,26 ± 0,01
Неорг. фосфор, ммоль/л	1,08 ± 0,03	1,2 ± 0,03***	1,2 ± 0,03***	1,3 ± 0,05***
ОЩФ, ед /л	192 ± 14	195 ± 10,5	197,2 ± 10,7	211 ± 11,7*
Креатинин, ммоль/л	76,7 ± 2,3	78 ± 2,5	76 ± 1,8	79,4 ± 1,8
ПТГ	54 ± 4,5	57 ± 4,4	51,5 ± 4,1	48,8 ± 4,4
СТх (β-crosslaps), нг/мл	0,43 ± 0,05	0,49 ± 0,05**	0,46 ± 0,05	0,43 ± 0,05
Остеокальцин, нг/мл	30,4 ± 3,04	34 ± 2,5**	30,4 ± 2,2	31,7 ± 2,07

Сравнение показателей с визитом 0: * - $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

изменения были статистически значимыми через 3 и 6 месяцев и утрачивали достоверность через 12 месяцев, то для неорганического фосфора оставались статистически значимыми на протяжении 12 месяцев терапии. Уровень ОЩФ постепенно увеличивался в процессе терапии, но достиг достоверной разницы с исходными данными только к 12 месяцу.

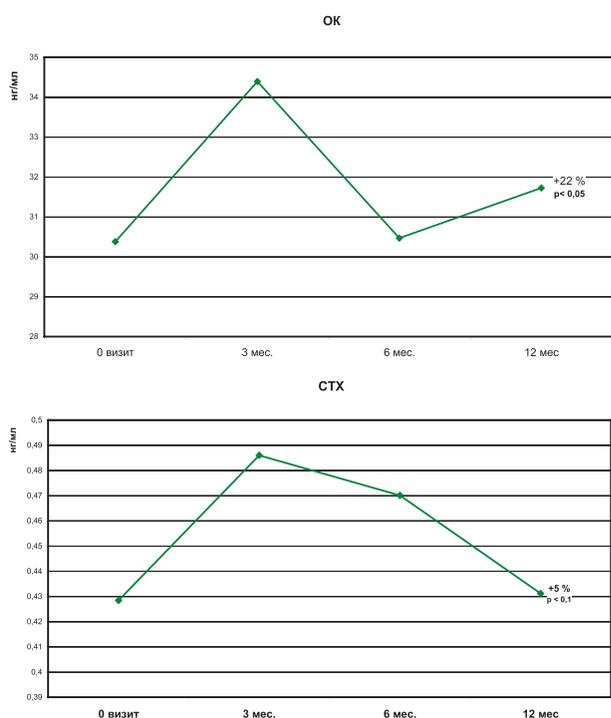
Влияния Бивалоса на функцию почек не было отмечено, и уровень креатинина в сыворотке крови почти не менялся.

Бивалос также не оказывал влияния на уровень ПТГ на протяжении всего периода лечения.

Специфические маркеры костного обмена ОК и СТх оценивались только в основной группе и изменялись следующим образом: уровень ОК достоверно увеличился к 3 месяцу терапии ($p < 0,05$), затем снизился, и к 12 месяцу лечения его уровень был выше исходного, но недостоверно. Отмечалось достоверное увеличение СТх к 3 мес лечения ($p < 0,05$), а затем постепенное снижение до исходного уровня к 12 месяцу (рис. 2).

Рисунок 2

ДИНАМИКА ОК И СТХ ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ



Одновременное повышение уровней ОК и СТх отмечено у 15 чел. и одновременное снижение обоих показателей – у 9 женщин, причем направленность динамики показателей зависела от их исходного уровня, определяющего скорость костного обмена. При уровне ОК 32,4 нг/мл и выше, т.е. у пациенток с повышенным костным обменом, на фоне терапии Бивалосом отмечалось снижение ОК, а при уровне ОК ниже 32,4 нг/мл наблюдалось повышение этого показателя. Аналогичная ситуация отмечена в отношении СТх: при исходном

уровне 0,45 нг/мл и выше отмечалось снижение показателя, а при уровне ниже 0,45 нг/мл наблюдалось повышение СТх. Только у 3 пациенток наблюдалось одновременное повышение ОК и снижение СТх. Необходимо отметить, что в группах с разнонаправленной динамикой костных маркеров достоверных различий в приросте МПК не обнаружено, т.е. МПК одинаково повышалась в обеих группах.

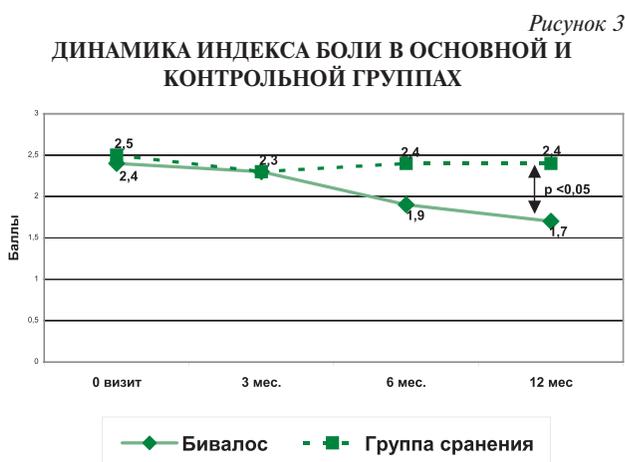
В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании SOTI было продемонстрировано повышение костеобразования по уровню костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и снижение костной резорбции по СТх. Однако при сравнении с исходным уровнем достоверно изменялась только КЩФ, а СТх снижался на 3-6 месяце, а затем повышался на 5% от исходного уровня к 3 году лечения [15]. Изменение маркеров костного обмена в нашем исследовании свидетельствовало о преимущественном влиянии Бивалоса на усиление остеосинтеза, особенно у пациенток с исходно низким костным обменом. В то же время показан моделирующий эффект препарата на костный метаболизм, приближающий его к физиологическому уровню. Небольшое число пациенток, включенных в исследование и индивидуальная вариабельность маркеров не позволили выявить разнонаправленности изменений ОК и СТх в общей группе. Так, коэффициент вариабельности, установленный P.D. Delmas и соавт в группе из 259 здоровых нелеченных женщин в постменопаузе на основании 4-х последовательных измерений на протяжении 3-х лет, составил для ОК в сыворотке крови 12 % [11]. Выявленная вариабельность изменений костных маркеров на фоне лечения стронция ранелатом свидетельствует об их незначительном вкладе в оценку эффективности проводимой терапии, и приоритет в мониторинге клинического эффекта на фоне лечения должен оставаться за костной денситометрией [14,16].

Влияние Бивалоса на болевой синдром и активность / качество жизни пациенток.

Эффективность лечения Бивалосом оценивалась также по влиянию на болевой синдром и на активность/качество жизни пациента. Опрос пациенток проходил на каждом визите (0, 3 мес, 6 мес и 12 мес). Снижение болевого индекса и повышение активности пациенток, улучшение качества их жизни происходило постепенно и достигло достоверных результатов только к 12 месяцу терапии, в то время как в контрольной группе тоже отмечалась небольшая положительная динамика этих показателей, но не достигшая уровня достоверности (рис.3).

С уменьшением болевого синдрома статистически значимо изменялась и оценка пациентками качества жизни, измеренная по 5 балльной шкале : с 2,2 до 1,6 баллов ($p < 0,05$) (чем ниже средний бал, тем лучше качество жизни).

Оценка переносимости Бивалоса.



Переносимость препарата оценивалась на всех визитах при регистрации побочных эффектов. Две женщины выбыли из исследования вследствие нежелательных явлений: у одной из них отмечалось повышение артериального давления после 2-х месяцев приема Бивалоса, у второй был выявлен повышенный уровень протромбина в крови после 4 месяцев терапии. Первая пациентка имела давний анамнез гипертонической болезни, другая — ишемической болезни сердца, и повышенный уровень протромбина неоднократно отмечался у неё в анализах крови и ранее. По нашему мнению, отмеченные выше симптомы были связаны с основными заболеваниями, а не с приемом Бивалоса. Пациентки прекратили терапию самостоятельно,

ЛИТЕРАТУРА

1. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение Клинич. рекоменд. под ред. О.М. Лесняк и Л.И. Беневоленской. «Гэотар-Медиа», 2008, М., 270 с.
2. Рожинская Л.Я., Беляева А.В., Белая Ж.Е. Ранелат стронция (Бивалос) — препарат двойного действия на костную ткань; новые подходы к лечению остеопороза. Остеопороз и остеопатии, 2006, 1, 34-43.
3. Скрипникова И.А. Эффективность Бивалоса (стронция ранелата) в снижении риска остеопоретических переломов у женщин постменопаузального периода (Обзор литературы). Научно-практич. ревматол., 2006, 2, 31-6.
4. Скрипникова И.А., Новиков В.Е., Косматова О.В. и др. Сравнение денситометрической «моментальной оценки позвоночника» и стандартной рентгенографии в диагностике переломов позвонков. Радиология-практика, 2007, 1, 37-42.
5. Ammann P., Shen V., Robin, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. J. Bone Mineral Res., 2004, 19, 12, 2012-20.
6. Arlot M.E., Braillon P., Roux J. et al. A new agent containing strontium (S12911) has protective effect on bone loss in ovariectomised rats. J. Bone Miner Res., 1995., 10 (suppl 1), 356.
7. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet, 1996, 348, 1535-41.
8. Baron R., Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. Europ. J. Pharmacol., 2002, 450, 11-7.
9. Bruyere O., Roul C., Cfnntf J.B. et al. Associations between increase in bone mineral density and decrease in clinical vertebral fracture incidence during treatment with strontium ranelate. Osteoporosis Int. 2006, 17, suppl.1, S8. Abstr. VI Europ. Congr. on Clinical Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ECCEO 6. 15-18 March, 2006, Vienna, Austria
10. Canalis E., Hott M., Deloffre P. et al. The divalent strontium salt S 12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. Bone, 1996, 18, 6, 517-23.
11. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporosis Int., 2000, 11 (suppl.6), 2-17.
12. Ettinger B., Black D.M., Mitlac B.H. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from 3 year randomized clinical trial. JAMA, 1999, 282, 637-45.

13. Grinpass M.D., Hamilton E., Cheung R. et al. Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce mineralization defect. *J Bone*, 1996, Vol. 18. p.253-259 (11).
14. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.*, 2008, 19, 399-428.
15. Meunier P.J., Reginster J.Y. Design and methodology of the phase 3 trial for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *J. Osteoporosis Int.*, 2003, 134, suppl. 3, S66-S76.
16. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, 2004, 350, 459-68.
17. Nielsen P.S., Slosman D., Serensen O.H. et al. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry. *J. Clin. Densitometry*, 1999, 2, 371-9.
18. Reginster J-Y, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*, 2006, 38 (suppl. 1), S4-S9.
19. Reginster J.Y, Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int.*, 2000, 11, 83-91.
20. Rossouw J.E., Anderson J.L., Prentice R.L. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288, 321-33.
21. Rossen C.J., Bilezikian J.P. Clinical review 123. Anabolic therapy for osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 957-64.
22. Reginster J., Seeman E., De Vernejoul M. 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.
23. Reginster J.Y, Meunier P.J., Roux C. et al. Strontium Ranelate: an antiosteoporotic treatment demonstrated vertebral and nonvertebral anti fracture efficacy over 5 years in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporosis Int.*, 2006, 17, suppl.1., S11-S2. Abstr. of VI Europ. Congr. on Clinic. Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. ECCEO 6. 15-18 March, 2006, Vienna, Austria.
24. Roux C., Reginster J.Y, Fechtenbaum J., Kolta S. et al. Vertebral fractures risk reduction with Strontium Ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J. Bone Mineral. Research.*, 2006, On-line published January, 22 pp.
25. Rea J.A., Li J., Blake G.M. et al. Visual assessment of vertebral deformity by X-ray absorptiometry: a highly predictive method to exclude vertebral deformity. *Osteoporosis Int.* 2000, 11, 660-8.

Поступила 15.10.08