

## НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

На Европейском конгрессе по остеопорозу и остеоартриту (*European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis*), состоявшемся 21–24.03.2012 в Бордо (Франция), были представлены результаты недавно завершившегося исследования *SEKOIA* (*Strontium ranElate Knee Osteoarthritis trIAI*), в значительной степени изменившего отношение к препарату стронция ранелат, представленному в Украине препаратом Бивалос, и расширившего показания для его назначения у пациентов старших возрастных групп с патологией опорно-двигательного аппарата. В статье представлен обзор устных и постерных докладов конгресса, а также данные публикаций последних лет, посвященных исследованию *SEKOIA*.

В настоящее время, согласно последним Европейским рекомендациям по ведению больных с постменопаузальным остеопорозом, Бивалос рекомендован как препарат первой линии и эффективно используется как антиостеопоротический препарат двойного действия, влияющий как на резорбцию, так и на формирование костной ткани. Безопасность и эффективность Бивалоса в снижении риска вертебральных и невертебральных переломов доказана в 2 больших рандомизированных исследованиях 3-й фазы — *SOTI* (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*) и *TROPOS* (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*) при использовании более 10 лет.

В предшествующие годы в экспериментальных и доклинических исследованиях было показано, что стронция ранелат в культуре клеток человеческих хондроцитов обладает потенциальным структурно-модифицирующим эффектом, увеличивая синтез коллагена II типа и протеогликанов, не влияя на активность металлопротеиназ. Кроме того, на уровне субхондральной кости под влиянием стронция ранелата уменьшается экспрессия металлопротеиназ, увеличивается экспрессия и синтез остеопротегерина и снижается уровень RANKL [1, 3, 6, 9]. В анализе результатов 2617 участников исследования *TROPOS*, у 565 (22%) из которых на фоне системного остеопороза был выявлен остеоартроз, отмечено достоверное снижение уровня СТХ-II — С-телопептида коллагена 2-го типа — у пациентов, принимавших стронция ранелат, по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ) уже через 3 мес. лечения. Также в

*post-hoc* анализе результатов 1105 больных с остеопорозом из исследований *SOTI* и *TROPOS* продемонстрировано положительное влияние стронция ранелата на выраженность болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом межпозвоночных суставов и рентгенологически подтвержденное уменьшение прогрессирования дегенеративно-дистрофических проявлений на уровне межпозвоночного сегмента.

Исследование *SEKOIA* является первым большим рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием для оценки потенциального структурно-модифицирующего и симптом-модифицирующего эффекта стронция ранелата у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Исследование было зарегистрировано в международной базе данных по выполнению контролируемых исследований (*Current Controlled Trials database*, [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com); № *ISRCTN41323372*) [5].

### Дизайн исследования

Данное исследование является международным мультицентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием 3-й фазы, которое проводилось в 3 параллельных группах (1-я группа — пациенты, принимавшие 1 г/д стронция ранелата, 2-я группа — получавшие 2 г/д стронция ранелата, 3-я группа — плацебо). Исследование проводилось в 98 центрах 18 стран (Австралия, Австрия, Бельгия, Канада, Чешская Республика, Дания, Эстония, Франция, Германия, Италия, Нидерланды, Литва, Польша, Португалия, Румыния, Россия, Испания, Великобритания).

Первый пациент был рандомизирован в апреле 2006 года. Пациенты в исследовании распределились следующим образом: 558 рандомизированы в группу, получавшую 1 г/д стронция ранелата, 566 — в группу, получавшую 2 г/д стронция ранелата, 559 пациентов получали плацебо (всего 1683 пациента). 312 пациентов из первой группы, 326 — из второй и 336 — из третьей полностью завершили участие в исследовании (всего 974 пациента). Для последующего анализа была выделена группа ИТТ (*intention-to-treat*), в которую вошли все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата и у которых проводилось рент-

генологическое исследование в начале исследования и хотя бы одно повторное исследование в динамике наблюдения. Таким образом, 445 пациентов из первой группы, 454 — из второй и 472 — из третьей (всего 1371 больной) сформировали группу ИТТ (средний период наблюдения в данной группе —  $29,8 \pm 10,5$  мес.) [5].

Средний возраст пациентов составил  $62,8 \pm 7,2$  года, индекс массы тела —  $30,0 \pm 5,0$ , кг/м<sup>2</sup>, 31 % — мужчины, 69 % — женщины. Средний показатель боли в коленном суставе по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составил  $54,0 \pm 22,3$  мм, средний показатель WOMAC — альгофункциональная анкета Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (общая шкала) —  $132,1 \pm 62,4$  мм. Общий показатель ширины суставной щели — JSW (*joint space width*) — у рандомизированных пациентов составил  $3,50 \pm 0,84$  мм, у 61 % больных из общей группы диагностирована II стадия гонартроза по классификации Kellgren — Lawrence.

Дизайн исследования представлен на рис. 1, критерии включения/исключения приведены ниже.

### Критерии выделения, включения и исключения из исследования SEKOIA

#### Критерии выделения:

- мужчины и женщины европеоидной расы;
- возраст  $\geq 50$  лет;
- амбулаторные пациенты (способны ходить без посторонней помощи);
- первичный остеоартроз коленных суставов согласно критериям Американского колледжа ревматологов (боль в коленном суставе в течение более чем половины дня предшествующего месяца интенсивностью  $\geq 40$  мм по ВАШ и наличие как минимум 3 из следующих 6 критериев: возраст  $> 50$  лет; скованность  $< 30$  мин, крепитация; болезненность кости при пальпации; увеличение объема сустава; пальпаторное отсутствие гипертермии над областью сустава;
- добровольное информированное согласие.

#### Критерии невыделения:

- эндопротезирование коленного сустава в анамнезе или его планирование в течение года;
- эндопротезирование тазобедренного сустава в недавнем прошлом ( $< 1$  года) или его планирование в течение года;

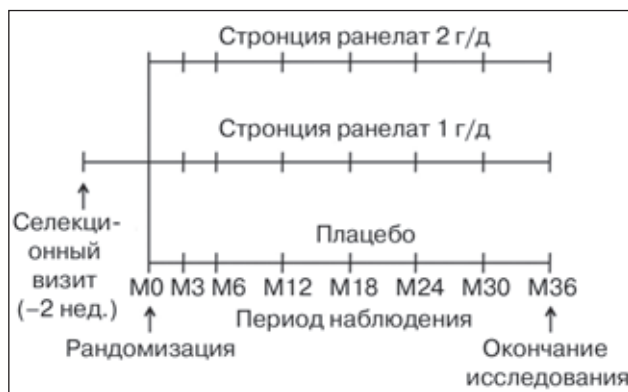


Рисунок 1. Дизайн исследования SEKOIA

— предшествующая остеотомия на нижней конечности;

— предшествующее хирургическое вмешательство на целевом коленном суставе (в том числе артроскопия) в течение периода  $< 1$  года до выделения;

— клинически значимый остеоартроз тазобедренного сустава;

— какая-либо интраартикулярная инъекция в коленный сустав в течение предыдущих 3 мес. (6 мес. для гиалуроновой кислоты);

— вторичный остеоартроз коленного сустава: посттравматический (в связи с клинически значимой и документированной травмой), внутрисуставной перелом, клинически значимая деформация нижних конечностей (varus или valgus), септический артрит, воспалительные заболевания суставов, подагра, выраженный хондрокальциноз (псевдоподагра), болезнь Педжета, охроноз, акромегалия, гематохроматоз, болезнь Вилсона, первичный остеохондроматоз, остеонекроз, гемофилия;

— венозная тромбоэмболия в анамнезе (в том числе и легочная эмболия) или высокий риск венозной тромбоэмболии;

— прогрессирующие соматические заболевания (клинически выраженные заболевания сердечно-сосудистой системы, гемопоэтические онкологические заболевания, в том числе миеломная болезнь, рак с риском метастазирования в кости, другие онкологические заболевания в предшествующие 5 лет, за исключением базалиомы и полностью иссеченной сквамозно-клеточной карциномы);

— злоупотребление алкоголем ( $\geq 160$  г/д);

— выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин по формуле Cockcroft);

— подтвержденные носители ВИЧ или гепатита В или С;

— необъяснимая существенная потеря веса ( $> 10$  % массы тела за предшествующий год);

— предшествующее лечение препаратами, имеющими влияние на метаболизм хрящевой и костной ткани: пероральные или внутривенные бисфосфонаты  $< 1$  года до выделения; терипаратид или ралоксифен  $< 7$  дней до выделения; диацереин, глюкозамин (сульфат или другие формы,  $\geq 1500$  мг/д), хондроитин сульфат или неомыляемые соединения авокадо и сои  $< 3$  мес. до выделения; интраартикулярные инъекции гиалуроновой кислоты за 56 мес. до выделения; препараты со свойствами ингибиторов матричных металлопротеиназ (например, тетрациклин или другие структурно-связанные компоненты) за 53 мес. до выделения;

— глюкокортикоиды (пероральные, ингаляционные  $> 1500$  мг/д или интраартикулярные  $< 3$  мес. до выделения).

#### Критерии включения:

- II или III стадия остеоартроза по классификации Kellgren — Lawrence на рентгенограмме коленного сустава;
- ширина суставной щели от 2,5 до 5 мм.

#### Критерии исключения:

- наличие доминирующего остеоартроза латерального отдела коленного сустава.

Таким образом, в исследование были отобраны амбулаторные пациенты (мужского и женского пола) в возрасте старше 50 лет с первичным остеоартрозом коленных суставов согласно критериям Американского колледжа ревматологов, имеющие боль в течение большего периода дня в предшествующем месяце интенсивностью более 40 мм по визуально-аналоговой шкале, ранжированной от 0 до 100 мм. При соответствии пациента данным критериям включения в исследование во время визита M0 проводилось рентгенологическое исследование для установления стадии гонартроза по классификации *Kellgren — Lawrence* и измерение ширины суставной щели, которая, согласно критериям включения, должна была составлять от 2,5 до 5 мм в медиальном отделе коленного сустава.

Целевое колено определялось исследователем. При наличии двустороннего гонартроза целевое колено выбиралось согласно большей выраженности боли по ВАШ, при одинаковой болезненности обоих коленных суставов — по рентгенологическим изменениям (большей степени по классификации *Kellgren — Lawrence* и/или более низкому показателю JSW). Если оба коленных сустава были одинаково болезненны и имели одну и ту же картину рентгенологических изменений, то целевое колено определялось по мнению исследователя [5].

Протокол исследования и другие документы, связанные с информированным согласием и информацией для исследователя, были рассмотрены независимыми комитетами этики в различных странах, а также исследователями, координаторами и спонсором в соответствии с местными регулярными требованиями. Подписанное добровольное информированное согласие было получено от всех участников исследования до его начала. Исследование выполнялось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (1964 г. и ее последующими изменениями) и зарегистрировано в базе данных по выполнению контролируемых исследований (*Current Controlled Trials database, www.controlled-trials.com; номер ISRCTN41323372*).

## Процедуры исследования, режимы лечения и особенности наблюдения

При включении в исследование пациенты были проинструктированы о необходимости ежедневно в течение всего исследования принимать одно саше исследуемого препарата перед сном (содержащего 1 или 2 г/д стронция ранелата или плацебо), запивая приблизительно 50 мл воды, предпочтительно как минимум через 2 часа после приема пищи. Распределение пациентов по группам проводилось централизованно интерактивной голосовой системой IVRS (*interaction voice response system*) для поддержания рандомизации между тремя группами и стратификации по центру и полу. Пациенты и исследователи были «заслеплены» в отношении исследуемого препарата.

Прием препаратов, влияющих на метаболизм костной и хрящевой ткани, а также глюкокортикоидов был запрещен в течение всего периода исследования (см. критерии невыделения). Физиотерапия,

реабилитация и методики альтернативной медицины были разрешены и использовались наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и другими анальгетиками для купирования болевого синдрома по мере необходимости. Однако прием любых анальгетических средств останавливали перед очередным визитом как минимум в течение 5 периодов полувыведения препаратов для соответствующей оценки симптомов, проводимой во время визита. Критерии выделения и включения, анамнез жизни, информированное согласие, сопутствующее лечение или процедуры и объективное обследование проводили во время визита M0. В последующем пациенты обследовались через 3 и 6 мес. (M3 и M6), а затем каждые 6 мес. до 3 лет наблюдения (рис. 1). Программа исследования представлена в табл. 1.

**Рентгенография коленных суставов** выполнялась по стандартизированной методике (оба сустава) в начале исследования и потом ежегодно на визитах M12, M24, M36 и при преждевременном выбывании пациента из исследования для целевого сустава. Переднезадняя рентгенография коленного сустава проводилась в фиксированном положении сгибания, при котором в соприкосновении с кассетой находятся оба коленных сустава (надколенники), передняя поверхность бедер и дистальный отдел большого пальца на нижней конечности. Воспроизводимость исследования в вышеуказанном положении нижней конечности достигалась при использовании специальной рамки (*SynaFlexer TM Plexiglass positioning frame, Synarc Inc., San Francisco, CA, США*). Рентгеновский луч проходит под фиксированным углом 10° с целью наилучшей визуализации срединной поверхности большеберцовой кости (рис. 2).

Качество рентгеновских снимков в течение всего периода исследования достигалось за счет дополнительного обучения рентгенологов специалистами компании Synarc (Гамбург, Германия) и применения ряда дополнительных, специально описанных процедур при проведении рентгенологического исследования. В случае получения некачественных снимков исследователям было рекомендовано повторить рентгенографию коленного сустава. Исследователи всех центров были особо проинструктированы о правильности проведения рентгенологического исследования коленного сустава с целью возможности корректной оценки показателя JSW. При включении в исследование подтверждали наличие медиального остеоартроза, его стадию по классификации *Kellgren — Lawrence*, а также измеряли показатель JSW. Все рентгенологические снимки переводили в электронное изображение с помощью универсального сканера и пересылали в центральную лабораторию (*Central Reading Centre team — Association Prevention des Maladies Osseuses, Луон, Франция*). Для достижения большей точности полученных результатов проводилась вторая независимая оценка рентгеновских снимков по тому же методу во второй центральной лаборатории (*Central Reading Centre, Льеж, Бельгия*).

Таблица 1. Программа исследования для достижения главных конечных точек

| Процедуры исследования   | Скрининг | M0 | M3 | M6 | M12 | M18 | M24 | M30 | M36 |
|--|----------|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Информированное согласие   | X        |    |    |    |     |     |     |     |     |
| Соответствие критериям выделения и включения                         | X        | X  |    |    |     |     |     |     |     |
| Анамнез жизни  | X        |    |    |    |     |     |     |     |     |
| Объективное обследование   | X        | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| Комплаентность (приверженность терапии)                              |          |    | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| Сопутствующее лечение и процедуры                                    | X        | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| <b>Оценка эффективности</b>  |          |    |    |    |     |     |     |     |     |
| <i>Первичные конечные точки</i>                                      |          |    |    |    |     |     |     |     |     |
| Рентгенография коленного сустава                                     | X        |    |    |    | X   |     | X   |     | X   |
| <i>Основные вторичные конечные точки</i>                             |          |    |    |    |     |     |     |     |     |
| Альгофункциональная оценка коленного сустава (WOMAC)                 |          | X  |    | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| Интенсивность боли в коленном суставе (ВАШ)                          | X        | X  |    | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| Частота обострений остеоартроза коленного сустава (дневник пациента) |          |    | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| Использование обезболивающих препаратов и НПВП (дневник пациента)    |          |    | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| Физикальная оценка коленного сустава                                 | X        | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| Биохимические маркеры ремоделирования костной и хрящевой ткани       |          | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| МРТ  |          | X  |    |    | X   |     | X   |     | X   |
| Оценка качества жизни (SF-36)  | X        |    | X  |    | X   | X   | X   | X   | X   |
| <b>Оценка безопасности</b>   |          |    |    |    |     |     |     |     |     |
| Неблагоприятные события  | X        | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| Лабораторное исследование (биологическая приемлемость)               | X        |    | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   |
| Забор образцов крови для фармакокинетического исследования           |          | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   |

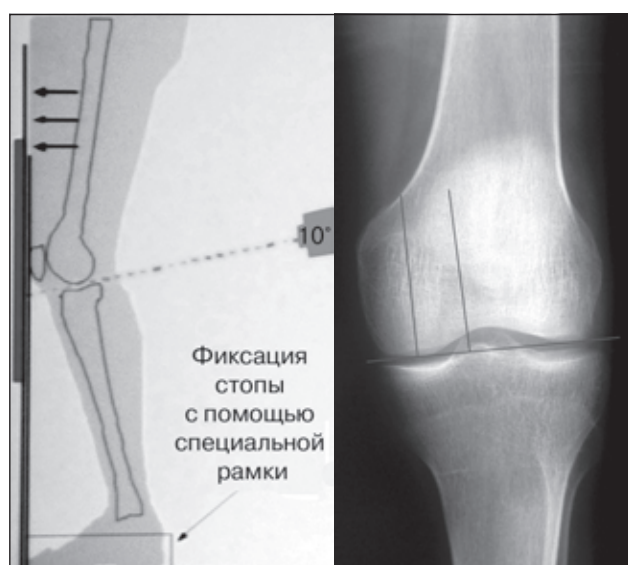


Рисунок 2. Проведение рентгенографии коленных суставов и оценка показателя JSW

Минимальный показатель JSW (мм) в медиальном тибioфemorальном участке коленного сустава измеряли полуавтоматическим методом, описанным ранее в литературе, с использованием специальной линейки [2, 7].

Специалист, проводивший анализ, был «заслеплен» и проводил анализ рентгеновских снимков попарно. При анализе проводили горизонтальную линию, проходящую по краю мыщелков бедренной кости, а программное обеспечение автоматически производило две параллельные линии, на 10 и 15 мм от края медиального мыщелка бедренной кости. В области, ограниченной этими образованиями, формируется многоугольник, минимальный размер которого и составляет показатель JSW.

При проведении рентген-анализа другие параметры включали оценку рентгенологического прогрессирования (JSN (сужение ширины суставной щели)  $\geq 0,5$  мм за 3 года) и клинико-рентгенологического прогрессирования (JSN  $\geq 0,5$  мм без клинически значимого улучшения показателя (20 % и менее) WOMAC за 3 года исследования).

### Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования был показатель JSW (мм) медиального тибеофemorального отдела целевого коленного сустава при использовании активного вещества по сравнению с плацебо.

Основные вторичные конечные точки представлены ниже.

#### Основные вторичные точки исследования

- рентгенологическое прогрессирование (JSN  $\geq 0,5$  мм за 3 года);
- клиничко-рентгенологическое прогрессирование (JSN  $\geq 0,5$  мм без клинически значимого улучшения показателя (20 % и менее по WOMAC за 3 года исследования));
- оценка альгофункционального индекса по шкале WOMAC;
- общая оценка боли в коленном суставе (ВАШ);
- физикальная оценка коленного сустава исследователем (воспаление, гипертермия, наличие выпота);
- частота обострений остеоартроза, применение анальгетических средств и НПВП (по данным дневников пациентов);
- биохимические маркеры ремоделирования костной и хрящевой ткани;
- параметры МРТ;
- показатели анкеты SF-36.

### Результаты исследования

Анализ первичной конечной точки исследования — ширины суставной щели — выявил достоверный структурно-модифицирующий эффект обеих доз стронция ранелата (1 и 2 г/д) по сравнению с группой плацебо через 3 года исследования. Результаты подтверждены обоими независимыми специалистами при использовании полуавтоматической методики рентгенографии коленного сустава различными видами анализа (рис. 3).

При анализе рентгенологического прогрессирования гонартроза у пациентов, принимающих стронция ранелат, отмечено снижение его риска на 33 % ( $p < 0,001$ ) у пациентов, принимающих 1 г/д стронция

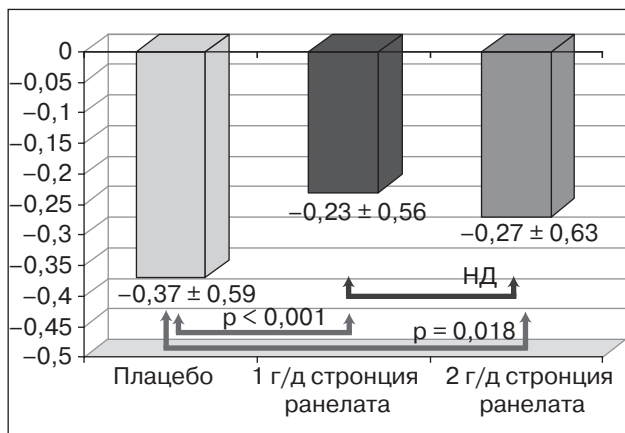


Рисунок 3. Снижение показателя JSW в группах пациентов, получающих стронция ранелат или плацебо

ранелата, и на 23% ( $p = 0,012$ ) — у пациентов, получающих 2 г/д стронция ранелата (рис. 4). Снижение показателей клиничко-рентгенологического прогрессирования было более выраженным в группе больных, принимающих 2 г/д стронция ранелата, и составило соответственно в группах 34 % ( $p = 0,049$ ) и 44 % ( $p = 0,008$ ) [10, 11].

При анализе вторичных точек исследования, из которых одной из наиболее значимой была динамика болевого синдрома, отмечено, что прием 1 г/д стронция ранелата, как и прием плацебо, не привел к достоверному снижению показателя альгофункционального индекса WOMAC, тогда как прием 2 г/д стронция ранелата способствовал достоверному ( $p = 0,045$ ) снижению этого показателя.

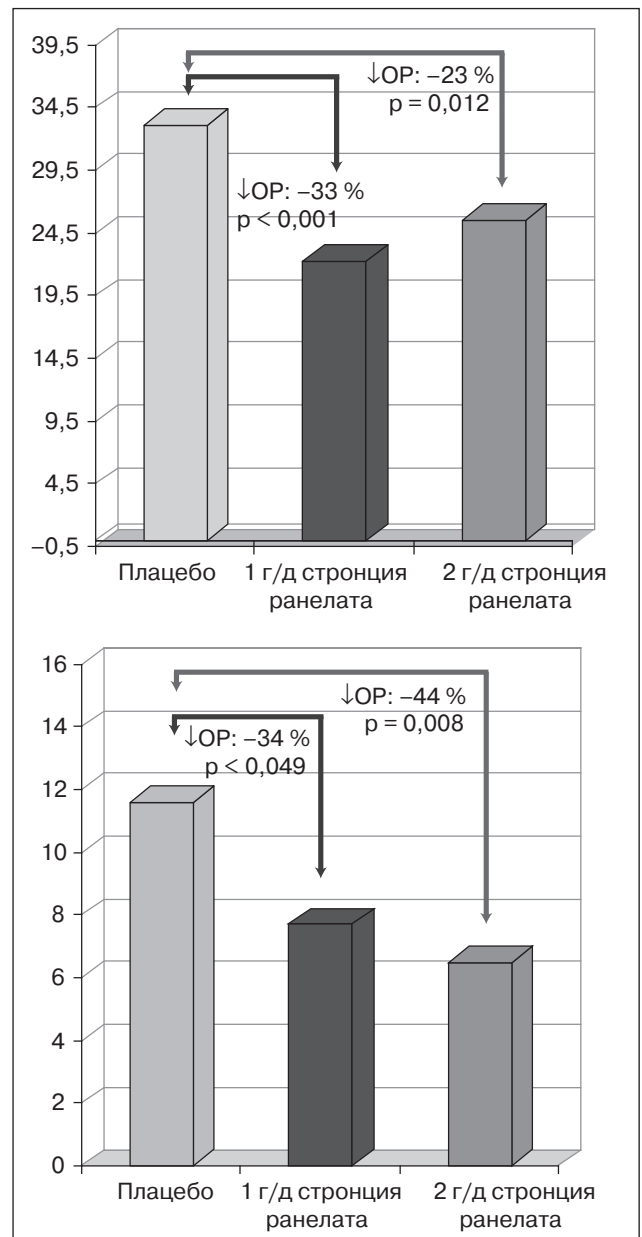
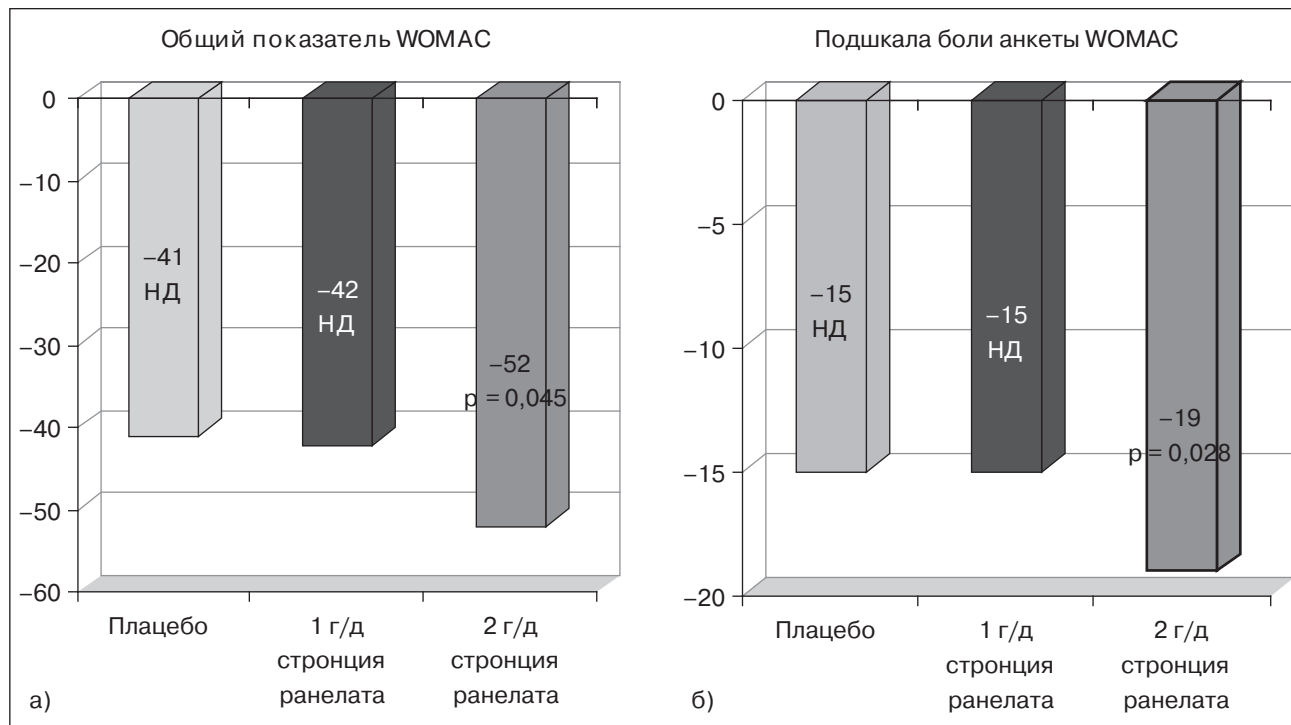


Рисунок 4. Рентгенологическое и клиничко-рентгенологическое прогрессирование в обеих группах по сравнению с группой плацебо

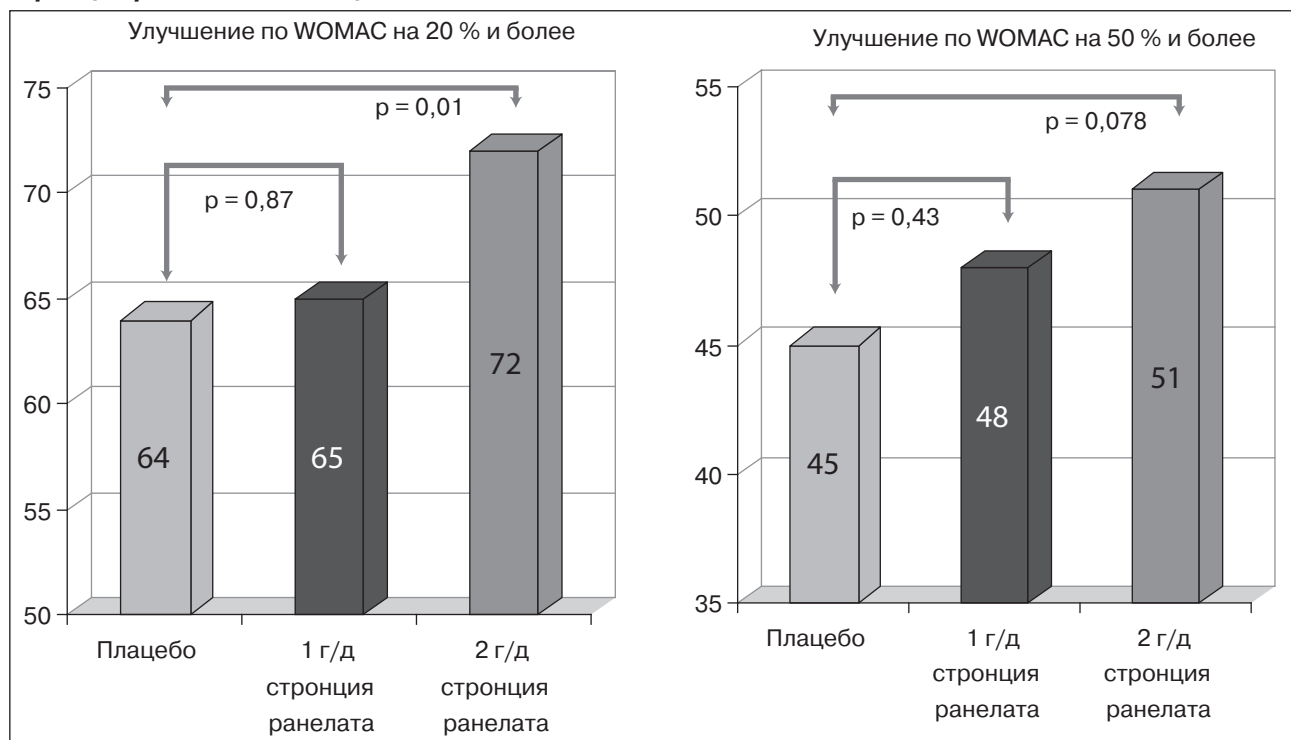
теля (рис. 5а). Подобные результаты были обнаружены и при анализе показателей подшкалы боли (рис. 5б) [4].

Эти данные подтверждались также улучшением показателя WOMAC на 20 и 50 % (рис. 6).

При анализе альгофункциональных показателей пациентов оценивали также количество ответивших на лечение по критерию OARSI-OMERACT (Pham et al., 2004). Данный критерий предусматривает включение пациентов, отмечающих уменьшение болевого син-



**Рисунок 5. Показатели альгофункционального индекса WOMAC в группах пациентов, получающих стронция ранелат или плацебо**



**Рисунок 6. Улучшение показателя WOMAC на 20 и 50 % в группах пациентов, получающих стронция ранелат или плацебо**

дрома и улучшение функциональных возможностей по меньшей мере на 50 % (20 мм), или пациентов с наличием 2 из 3 критериев (уменьшение боли по меньшей мере на 20 % (10 мм); улучшение функциональных возможностей по меньшей мере на 20 % (10 мм); улучшение общей оценки пациентом своего состояния по меньшей мере на 20 % (10 мм)). При анализе количества ответивших на лечение по шкале OARSI-OMERACT выявлено достоверно большее их количество в группе больных, принимающих 2 г/д стронция ранелата, по сравнению с группой плацебо (соответственно 54 и 48 %,  $p = 0,035$ ) [4].

Таким образом, в результате анализа показателей динамики болевого синдрома и функциональной активности был сделан вывод о том, что доза стронция ранелата 2 г/д эффективно снижает выраженность болевого синдрома и улучшает показатели альгофункционального состояния больных с гонартрозом, обладая достоверным симптом-модифицирующим действием.

## Заклучение

Таким образом, результаты исследования SEKOIA свидетельствуют о том, что **стронция ранелат** в дозе 1 и 2 г **оказывал достоверный** структурно-модифицирующий эффект, а в дозе 2 г — **симптом-модифицирующий и структурно-модифицирующий эффекты у больных с остеоартрозом коленных суставов**.

## Список литературы

1. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Антиостеопоротические препараты в лечении остеоартроза у женщин в постменопаузальном периоде // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2011. — № 4. — С. 14-23.
2. Bruyère O., Rabenda V., Reginster J.Y. et al. Prediction of future knee surgery in patient with osteoarthritis by the use of a new definition of x-ray progression // *Accepted abstracts of European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (21–24.02.2012, Bordeaux, France)*.
3. Cooper C., Reginster J.Y., Chappurlat R. et al. Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Current Medical Research & Opinion*. — 2012. — Vol. 28, № 2. — P. 231-239.
4. Cooper C. New perspectives in the management of osteoarthritis // *Oral presentation. ESCEO Symposium, 23.03.2012. — IOF-ECCEO12 Congress, Bordeaux, 2012*.
5. *Current Controlled Trials database, www.controlled-trials.com; № ISRCTN41323372*.
6. Henrotin Y., Labasse A., Zheng S.X. et al. Strontium Ranelate Increases Cartilage Matrix Formation // *Journal of bone and mineral research*. — 2001. — Vol. 16, № 2. — P. 299-308.
7. 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 // *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. — 2009. — Vol. 61, № 3. — P. 336-343.
8. 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. — P. 1568-1573.
9. Pelletier J.-P., Mineau F., Geng C. et al. Strontium ranelate reduces the progression of in vivo experimental dog osteoarthritis by inhibiting interleukin-1 $\beta$  and key proteases involved in cartilage degradation // *Accepted abstracts of European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (21–24.02.2012, Bordeaux, France)*.
10. Reginster J.Y., Chappurlat R., Christiansen C. et al. Strontium Ranelate reduces the number of radiological or radioclinical progressors in patients with primary knee osteoarthritis // *Accepted abstracts of European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (21–24.02.2012, Bordeaux, France)*.
11. Reginster J.Y., Chappurlat R., Christiansen C. et al. Structure modifying effects of Strontium Ranelate in knee osteoarthritis // *Accepted abstracts of European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (21–24.02.2012, Bordeaux, France)*.

Получено 17.09.12 □

Подготовили В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева  
ГУ «Институт геронтології імені Д.Ф. Чеботарєва  
НАМН України»