

ВЛИЯНИЕ СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА НА ВЕРТЕБРАЛЬНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО УКРАИНСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Поворознюк В.В., Дзерович Н.И., Вайда В.М., Бондаренко А.И., Верич В.Ф., Гнилорыбов А.М., Гриценко Г.Н., Костерин С.Б., Кухтей О.А., Рекалов Д.Г., Синенький О.В., Трубина С.Ю., Чижикова И.В., Шпилевая Н.И., Яшина Е.Г.

Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

Резюме. З метою вивчення впливу на больовий синдром та якість життя стронцію ранелату обстежено 894 жінки в постменопаузальному періоді (середній вік $60,0 \pm 10,6$ років, середня маса – $71,3 \pm 13,4$ кг, середній зріст – $161,8 \pm 7,1$ см). Оцінювали динаміку больового синдрому та щоденну активність пацієнтів за бальною шкалою. В групі пацієток ($n=72$), які приймали стронція ранелат протягом 11 місяців больовий синдром зменшився на 58%, щоденна активність підвищилась на 92%; в групі пацієток ($n=245$), які приймали стронція ранелат протягом 8 місяців – больовий синдром на 48%, щоденна активність – 82,97%; в групі пацієток ($n=541$), які приймали стронція ранелат протягом 4 місяців – больовий синдром на 29,17%, щоденна активність – 41,84%. Побічні явища у пацієнтів спостерігались у вигляді диспептичних явищ (6,8%), алергічних реакцій (0,4%), головної болі (2%) та підвищення артеріального тиску (0,4%). Вибули з дослідження внаслідок побічних явищ 9 жінок (1,7%). Таким чином, застосування стронцію ранелата в лікуванні порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (остеопорозу, остеопенії) у жінок в постменопаузальному періоді призводить до вірогідного зниження вираженості больового синдрому, підвищення щоденної активності та покращання якості життя. Ефект тривалості терапії стронцію ранелатом достовірно впливає на зменшення вираженості больового синдрому і збільшення оцінок щоденної активності. Лікування супроводжується мінімальною кількістю побічних ефектів, добре переноситься пацієнтами.

Ключові слова: постменопаузальний остеопороз, остеопенія, стронція ранелат, вертебральний больовий синдром, якість життя.

Остеопороз – наиболее распространённое системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности костной ткани с последующим увеличением риска и количества остеопоротических переломов. В Европе, США и Японии остеопорозом страдают 75 миллионов человек. При этом число больных с каждым годом увеличивается, что связано с старением населения и увеличением числа постменопаузальных женщин. Ускоренное ремоделирование костной ткани в постменопаузальном периоде вызывает дисбаланс между формированием и резорбцией кости, приводящий к ее потере, возникновению остеопоротических переломов [1, 2]. Почти у каждой третьей женщины в возрасте 65 лет и старше наблюдается как минимум один остеопоротический перелом. Только в США остеопороз приводит к возникновению 250000 переломов бедренной кости, 250000 пере-

ломов костей предплечья и 700000–750000 вертебральных переломов год.

Многие годы основными фармакологическими средствами терапии постменопаузального остеопороза были антирезорбенты – бисфосфонаты, заместительная гормональная терапия, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (ралоксифен), кальцитонин. Однако, выбор антиостеопоротических средств увеличился за счет препаратов с анаболической активностью. Среди последних – стронция ранелат (SR), двухвалентная стронциевая соль ранеловой кислоты, обладающая уникальным двойным механизмом действия [12–14]. В декабре 2006 года SR, зарегистрированный под коммерческим названием Бивалос, появился на фармакологическом рынке Украины. В отличие от антирезорбентов, SR одновременно не только снижает резорбцию костной ткани, но и увеличивает ее формирование, способствуя восста-

новлению нарушенной при остеопорозе микроархитектоники костной ткани [9].

Среди проведенных клинических исследований СР всем требованиям доказательной медицины соответствуют 4 трайла: PREVOS, STRATOS, SOTI и TROPIS [17, 23, 25, 27-30]. Цель исследований PREVOS (профилактика ранней постменопаузальной потери костной массы стронция ранелатом) и STRATOS (назначение стронция ранелата для лечения остеопороза) состояла в том, чтобы определить минимальную дозу, при которой СР будет эффективным относительно профилактики потери костной массы у женщин в раннем постменопаузальном периоде без остеопороза и в лечении постменопаузального остеопороза позвоночника. Оба исследования были рандомизированными, двойными, слепыми, плацебо-контролируемыми по определению эффективной дозы в параллельных группах и продолжались 2 года. В исследовании PREVOS 160 женщин в раннем постменопаузальном периоде были рандомизированы в группу плацебо и три основные группы (прием СР в дозе 125 мг/день, 500 мг/день или 1 г/день). В исследовании STRATOS 353 женщины с постменопаузальным остеопорозом, по крайней мере с одним вертебральным переломом и Т-показателем для минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника $<2,4$ SD были рандомизированы в группу плацебо и три основные группы (прием СР в дозе 500 мг/день, 1 г/день или 2 г/день). В обоих исследованиях первичным критерием эффективности была МПКТ поясничного отдела позвоночника, определенная методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии. Вторичные критерии эффективности включали инцидентность новых деформаций позвонков (только в исследовании STRATOS) и динамику биохимических маркеров метаболизма костной ткани [21, 22, 24, 27].

В исследовании PREVOS увеличение МПКТ поясничного отдела по сравнению с исходными данными в группе пациентов, принимавших 1 г/день СР, через два года составила (+5,53%) и была выше по сравнению с отрицательной динамикой (-0,75%) в группе плацебо ($p < 0,001$); на уровне всей

бедренной кости: СР - (+3,21%) и (-0,88%) в группе плацебо ($p < 0,001$); на уровне шейки бедренной кости: СР - (+2,46%) и (-0,87%) в группе плацебо ($p < 0,001$). В исследовании STRATOS, ежегодное увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе больных с постменопаузальным остеопорозом, принимавшим СР в дозе 2 г/день, составила (+7,3% ежегодно) и была достоверно выше по сравнению с динамикой (+0,5% ежегодно) в группе плацебо ($p < 0,001$); на уровне шейки бедренной кости: СР - (+3,1%) ежегодно и (-0,6%) в группе плацебо ($p < 0,001$). Отмечалось достоверное снижение количества пациентов с новыми позвоночными деформациями на втором году лечения в группе больных, принимавших 2 г/день (относительный риск: 0,56; 95%-ый доверительный интервал: 0,35, 0,89). В обоих исследованиях наблюдали достоверное увеличение маркера формирования костной ткани (костный изомер щелочной фосфатазы) в группе более высокой дозы. Экскреция с мочой маркера резорбции костной ткани (N-телопептид) была ниже в группе больных, принимавших СР по сравнению с плацебо в исследовании STRATOS. Стронций ранелат хорошо переносился пациентами в этих исследованиях. Минимальная доза, при которой СР является эффективным в предотвращении потери костной массы у женщин в раннем постменопаузальном периоде без остеопороза составила 1 г/день и 2 г/день соответственно [21, 22, 27].

Исследование SOTI продемонстрировало быстрое и эффективное снижение количества новых вертебральных переломов у постменопаузальных женщин с остеопорозом. В исследование было включено 1649 женщин в постменопаузальном периоде с установленным остеопорозом (по показателям МПКТ) и, как минимум, одним вертебральным переломом. Пациентки были распределены на 2 группы, одна из которых получала перорально стронция ранелат (2 г/д), другая – плацебо в течение 3 лет на фоне препаратов кальция и витамина D. В конце 1 года терапии было установлено уменьшение риска вертебральных переломов на 49% в группе, получавшей СР, по сравнению с группой плацебо

и на 52% уменьшение риска симптоматических переломов. В течение 3-летнего периода лечения в группе, получающей СР, установлено снижение риска новых вертебральных переломов на 41% по сравнению с группой плацебо.

Проведенное международное, двойное, плацебо-контролируемое исследование TROPIS позволило оценить эффективность СР в снижении риска невертебральных переломов. Исследование проведено с участием 5091 пациента из 12 стран Европы и Австралии в возрасте старше 70 лет, с низкой минеральной плотностью костной ткани шейки бедренной кости (показатель $T < -2,5$ SD), получавших либо стронция ранелат 2 г/д ежедневно per os ($n=2554$), либо плацебо ($n=2537$) более 3 лет на фоне приема препаратов кальция и витамина D в обеих группах. Достоверное снижение (16%) относительного риска невертебральных остеопоротических переломов было выявлено в группе женщин, принимавших СР ($p=0,04$), также установлено достоверное снижение на 19% ($p=0,031$) относительного риска новых остеопоротических переломов предплечья, таза, грудины, ребер, ключицы, проксимального отдела бедренной кости. Установлено, что СР хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных эффектов [1, 2, 4, 5].

Представлены результаты пяти (Reginster J.Y. et al., 2008) и десятилетних (Reginster J.Y. et al., 2011) наблюдений за пациентами из исследований SOTI и TROPIS [26]. С докладом о результатах 10-летнего наблюдения за больными, принимавшими СР, на конгрессе ECCEO11 - IOF (Валенсия, 23-26 марта 2011 года) выступил президент ECCEO, вице-президент IOF, профессор Reginster J.Y. Докладчик отметил, что минеральная плотность костной ткани (МПКТ) на уровне позвоночника у больных, принимавших СР, достоверно увеличивалась с каждым годом и достигла значения 34,5% по сравнению с исходными данными; на уровне шейки и всей бедренной кости МПКТ увеличивалась до 7 лет, достигая, соответственно, значений 10,7% и 11,7% по сравнению с исходными показателями и затем оставалась стабильной до 10 лет. Для оценки 10-ти летней эффектив-

ности СР в защите от переломов использовалась методика сравнения риска развития переломов в группе активной терапии в первые 5 лет (с 0 до 5 лет) лечения по сравнению с последующими 5-ю годами терапии (с 5 до 10 лет). Несмотря на постарение участников наблюдаемой группы, не было отмечено повышения случаев новых переломов как вертебральных, так и невертебральных за период с 5 по 10 год терапии в сравнении с первыми 5-ю годами терапии. Это свидетельствует о сохраняющейся эффективности СР в защите от переломов любой локализации на протяжении 10 лет терапии. При этом СР остается безопасным и хорошо переносимым лекарственным средством [24-25].

26 мая 2011 года согласно программе конгресса EULAR состоялся симпозиум компании Servier, посвященный эффективности и безопасности стронция ранелата [30]. С докладами выступили известные ученые – Cooper C. (Великобритания), Felsenberg D. (Германия), Dimai H.P. (Австрия), Brandi M.L. (Италия), Reginster J.Y. (Бельгия). Их заключение: «... стронция ранелат имеет прекрасную доказательную базу, поддерживающую его использование в качестве терапии первой линии, которая эффективно уменьшает риск вертебральных, невертебральных переломов, переломов бедренной кости, улучшает архитектуру костной ткани» [30].

Стронция ранелат рекомендован как препарат первой линии лечения постменопаузального остеопороза в клинических рекомендациях многих стран - Австралии, Австрии, Бельгии, Болгарии, Венгрии, Германии, Гонконга, Италии, Испании, Латвии, Сингапура, Словении, Украине, Франции и др.

В 2008 году в Украине проводилось мультицентровое исследование «Баланс». Применение стронция ранелата в лечении нарушений структурно-функционального состояния костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде приводило к снижению выраженности вертебрального болевого синдрома, улучшению качества жизни, расширению двигательного режима и физической активности, повышению МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночни-

ка (7,7%) и бедренной кости (4,1-5,9%) в течение одного года. Полученные результаты были неоднократно представлены на международных форумах (Афины, 2008; Лондон, 2009; Манчестер, 2009; Таиланд, 2009; Москва, 2009) [21-22].

С апреля 2009 по октябрь 2010 года в Украине проводилось новое мультицентровое исследование «Один год жизни с Бивалосом».

Целью исследования было изучить влияние стронция ранелата на динамику вертебрального болевого синдрома и ежедневную функциональную активность у женщин в постменопаузальном периоде с нарушениями структурно-функционального состояния костной ткани.

Объект и методы исследования. Под руководством проф. Поворозника В.В. была создана научно-исследовательская группа, в состав которой вошли врачи и научные сотрудники из различных регионов Украины (Днепропетровск, Донецк, Запорожье, Киев, Львов, Харьков). В исследование принимало участие 894 женщины в постменопаузальном периоде. В течение 4 месяцев препарат принимали 541 пациентка, 8 месяцев – 245, 11 месяцев – 72. Средний возраст обследованных составил $60,0 \pm 10,6$ лет, средняя масса – $71,3 \pm 13,4$ кг, средний рост – $161,8 \pm 7,1$ см. В исследование включались женщины со структурно-функциональными нарушениями костной ткани (остеопения, остеопороз) и вертебральным болевым синдромом. 255 пациентов (28,5%) отметили низкоэнергетические переломы различной локализации в анамнезе. Основными факторами риска остеопороза среди обследуемых женщин были наличие низкоэнергетических переломов у пациента в анамнезе (28%), переломов бедренной кости у матери обследуемого (17%), прием глюкокортикоидов в анамнезе длительностью более 3 месяцев (27%), курение (12%) и др. В исследование не включали пациентов, которые с лечебной целью в течение последних 3 месяцев применяли лекарственные средства, влияющие на метаболизм костной ткани; а также пациентов с сопутствующей патологией в стадии суб- или декомпенсации.

Пациенты получали стронция ранелат (Бивалос, Servier) по 1 саше 1 раз в день и комбинированный препарат кальция и витамина D (кальцецин адванс по 1 табл. 2 раза в день) постоянно в течение 4-11 месяцев.

Обследование пациентов проводилось до начала терапии (M0), через 4 месяца (M4), 8 месяцев (M8) и 11 месяцев (M11) лечения стронция ранелатом.

Для оценки эффективности лечения использовали 5-ти бальную шкалу оценки выраженности боли, согласно которой 0 баллов (нет боли), 1 балл (незначительная боль), 2 балла (умеренная боль), 3 балла (сильная боль), 4 балла (резко выраженная боль). В каждой точке наблюдения пациенту предполагалось оценить, насколько сильно его беспокоит боль в спине или области тазобедренного сустава.

Относительное изменение выраженности боли по отношению к исходному показателю на основании средних значений было оценено по формуле:

$$X = \frac{\text{Боль}_{M_i} - \text{Боль}_{M_0}}{\text{Боль}_{M_0}} \times 100\% ,$$

где $M_i = M4, M8$ и $M11$.

В каждой точке наблюдения пациентам предлагалось оценить ежедневную активность согласно 4-х бальной шкалы оценки ежедневной функциональной активности: 1 балл (плохая), 2 балла (удовлетворительная), 3 балла (хорошая), 4 балла (отличная).

Относительное изменение выраженности боли по отношению к исходному показателю было оценено по формуле:

$$X = \frac{\text{Активность}_{M_i} - \text{Активность}_{M_0}}{\text{Активность}_{M_0}} \times 100\% ,$$

где $M_i = M4, M8$ и $M11$.

С целью дальнейшего анализа удовлетворенности пациенток лечением стронция ранелатом им предлагалось ответить на следующие вопросы:

- пациент удовлетворен терапией;
- пациент удовлетворен приемом 1 раз в день.

Так как отметки ставились только в случае утвердительного ответа относительно удовлетворенности лечением, то в случае отсутствия отметки при анализе счита-

лось, что данная пациентка не удовлетворена лечением.

Также в каждой точке наблюдения оценивали побочные явления. На визитах М4, М8 и М11 принималось решение относительно продолжения терапии стронция ранелатом. Если же решение было отрицательным, то указывалась причина прекращения терапии.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакетов программ „Microsoft Excel” и „SPSS 13.0”. При анализе применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись показатели — среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум, а для категориальных — частота и доля в %), графические методы, методы интервального оценивания (выполнялось построение доверительных интервалов для средних арифметических или медиан в зависимости от согласования данных с нормальным законом распределения). Для анализа согласованности распределения данных с нормальным законом распределения применялся критерий Шапиро-Уилка при уровне значимости 0,01. Анализ значимости изменения выраженности боли был выполнен при помощи двухфакторного дисперсионного анализа по смешанной модели: зависимая переменная — выраженность боли в баллах, фактор «время» — фиксированный (уровни М0, М4, М8 и М11), фактор «пациентки» — случайный.

Результаты исследования. Отмечена положительная динамика выраженности болевого синдрома и нарушений ежедневной функциональной активности у обследованных женщин на всех этапах исследования (М4, М8 и М11).

Таблица 1. Динамика выраженности вертебрального болевого синдрома у женщин в постменопаузальном периоде на фоне лечения стронция ранелатом (11 месяцев)

Оценка боли	М0		М4		М8		М11	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нет боли	1	1,39	4	5,56	9	12,50	22	30,56
Незначительная	2	2,78	7	9,72	24	33,33	21	29,17
Умеренная	10	13,89	29	40,28	25	34,72	19	26,39
Сильная	44	61,11	32	44,44	14	19,44	10	13,89
Резко выраженная	15	20,83	0	0	0	0	0	0
Всего	72	100	72	100	72	100	72	100

Оценка эффективности лечения пациенток, принимавших стронция ранелат в течение 11 месяцев.

Пациентки отмечали достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома уже через 4 месяца терапии. Динамика данного показателя через 4 месяца составила 25%, через 8 месяцев – 46% и через 11 месяцев – 58% (рис. 1).

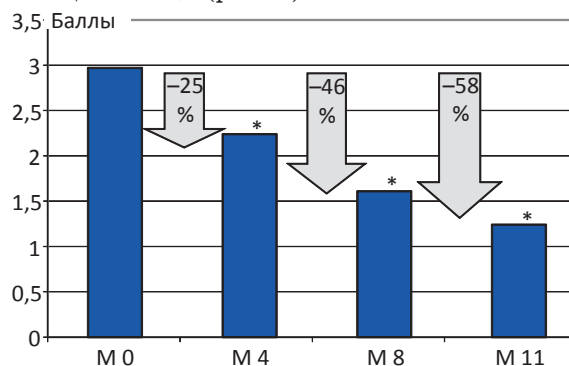


Рис. 1. Динамика выраженности вертебрального болевого синдрома у женщин в постменопаузальном периоде на фоне лечения стронция ранелатом (11 месяцев). Примечание. * – достоверные отличия по сравнению с показателями до лечения (М0), $p < 0,001$.

Согласно проведенному анализу (табл. 1) от боли различной выраженности в начале исследования (М0) страдала 71 пациентка (98,61%) из 72. На визите М4 боль не беспокоила 3 пациенток (4,17%), на визите М8 — 8 пациенток (11,1%), а на визите М11 — 21 пациентку (29,16%). Соответственно болевые ощущения на визите М11 отмечала 51 пациентка (70,84%).

Определяли степень снижения боли в баллах. Полученные результаты для пациенток, принимавших стронция ранелат в течение 11 месяцев, приведены в табл. 2. Только у 13 пациенток (18,06%) не от-

Таблица 2. Распределение пациенток, принимавших стронция ранелат 11 месяцев, в зависимости от снижения выраженности боли в баллах

Снижение боли	M4		M8		M11	
	n	%	n	%	n	%
На 4 балла	0	0	0	0	2	2,78
На 3 балла	4	5,56	13	18,06	26	36,11
На 2 балла	7	9,72	22	30,56	10	13,89
На 1 балла	31	43,06	19	26,39	20	27,78
Без изменения	27	37,50	15	20,83	13	18,06
Увеличение на 1 балл	2	2,78	2	2,78	1	1,39
Увеличение на 2 балла	1	1,39	1	1,39	0	0
Всего	72	100	72	100	72	100

мечалось динамики выраженности болевого синдрома, а у 1 пациентки (1,39%) отмечалась отрицательная динамика.

Согласно результатам дисперсионного анализа эффект фактора «время» статистически значим ($p < 0,001$), что свидетельствует о влиянии длительной терапии стронция ранелатом на уменьшение выраженности боли. Проверку нормальности распределения остатков дисперсионного анализа — основной предпосылки дисперсионного анализа, было выполнено при помощи критерия Шапиро-Уилка. Так как остатки были распределены нормально, то выполненный дисперсионный анализ правомерен.

На фоне проводимой терапии пациентки отметили увеличение физической активности и расширение двигательного режима. Так, через 11 месяцев ежедневная функциональная активность у женщин, принимавших стронция ранелат, улучшилась на 92% (рис. 2).

По мере увеличения длительности приема ими препарата отмечена тенденция к увеличению ежедневной активности пациенток. Через 8 месяцев терапии 61% пациенток оценили ежедневную активность, как хорошую. На отлично через 11 месяцев

оценили ежедневную активность уже 14% женщин (табл. 3).

Согласно результатам дисперсионного анализа эффект фактора «время» статистически значим ($p < 0,001$), что свидетельствует о влиянии длительной терапии стронция ранелата на увеличение оценок ежедневной активности.

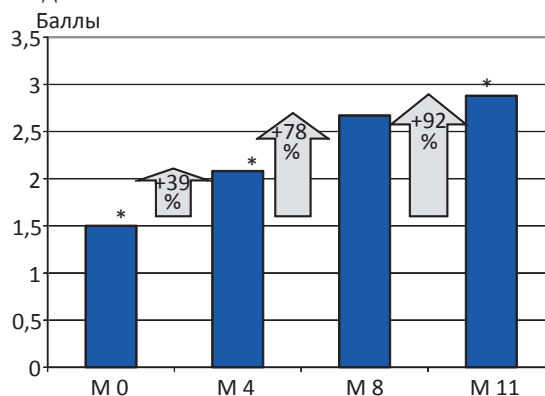


Рис. 2. Динамика ежедневной активности у женщин в постменопаузальном периоде на фоне лечения стронция ранелатом (11 месяцев). Примечание. * – достоверные отличия по сравнению с показателями до лечения (M0), $p < 0,001$.

Таким образом, эффект длительности терапии стронция ранелатом статистически значимо ($p < 0,001$) влияет на уменьшение выраженности болевого синдрома и

Таблица 3. Динамика ежедневной активности у женщин в постменопаузальном периоде на фоне лечения стронция ранелатом (11 месяцев)

Оценка ежедневной активности	M0		M4		M8		M11	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Плохая	41	56,94	5	6,94	0	0,00	0	0,00
Удовлетворительная	28	38,89	58	80,56	26	36,11	19	26,39
Хорошая	1	1,39	7	9,72	44	61,11	43	59,72
Отличная	2	2,78	2	2,78	2	2,78	10	13,89
Всего	72	100	72	100	72	100	72	100

увеличение оценок ежедневной активности. Согласно результатам контрастного анализа можно констатировать, что уменьшение выраженности боли и увеличение оценок ежедневной активности статистически значимо ($p < 0,001$) уже после 4-х месяцев терапии стронция ранелатом (точка времени М4), а также в других точках наблюдения (М8 и М11).

В течение исследования проводилась оценка пациентом удовлетворенности лечением. На визите М4 пациентки были удовлетворены проводимым лечением в 98,61% случаев, визите М8 удовлетворенность лечением наблюдалась у 100% женщин, визите М11 – у 98,61% пациенток. Удовлетворенность режимом лечения (приём препарата один раз в день) через 4 месяца составила 97,22%, через 8 месяцев – 94,44% и через 12 месяцев – 87,50%.

На визите М11 было выявлено 2 побочные реакции:

- диспептические явления (диарея) ($n=1$ (1,4%));
- головная боль ($n=1$ (1,4%)).

Указанные явления не требовали отмены препарата. Один пациент прекратил прием стронция ранелата через 10 меся-

цев лечения в связи с улучшением самочувствия (1,4%).

Оценка эффективности лечения пациенток, принимавших стронция ранелат в течение 8 месяцев.

Согласно проведенному анализу (табл. 4) от боли разной выраженности в момент времени М0 страдали 243 пациентки из 245. На визите М4 полностью 8 пациенток отметили отсутствие болевого синдрома (3,27%) а на визите М8 – 23 пациентки (9,39%). Соответственно болевые ощущения на визите М8 остались у 222 пациенток (90,61%).

Выраженность боли к концу 8-го месяца наблюдения (М8) уменьшилась на 48,1 % по сравнению с исходным состоянием.

Определена степень снижения боли в баллах. Полученные результаты для пациенток, принимавших стронция ранелат в течение 8 месяцев, представлены в табл. 5.

Согласно результатам дисперсионного анализа, эффект фактора «время» статистически значим ($p < 0,001$), что свидетельствует о влиянии 8-ми месячной терапии стронция ранелатом на уменьшение выраженности боли.

В начале исследования ежедневную функциональную активность пациентки

Таблица 4. Динамика выраженности вертебрального болевого синдрома у женщин в постменопаузальном периоде на фоне лечения стронция ранелатом (8 месяцев)

Оценка боли	М0		М4		М8	
	n	%	n	%	n	%
Нет боли	2	0,82	8	3,27	23	9,39
Незначительная	9	3,67	42	17,14	92	37,55
Умеренная	40	16,33	104	42,45	100	40,82
Сильная	127	51,84	90	36,73	29	11,84
Резко выраженная	67	27,35	1	0,41	1	0,41
Всего	245	100	245	100	245	100

Таблица 5. Распределение пациенток, принимавших стронция ранелат, в зависимости от снижения выраженности боли в баллах (8 месяцев)

Снижение боли	М4		М8	
	n	%	n	%
На 4 балла	0	0	2	0,82
На 3 балла	8	3,27	29	11,84
На 2 балла	30	12,24	87	35,51
На 1 балла	135	55,10	91	37,14
Без изменения	68	27,76	32	13,06
Увеличение на 1 балл	3	1,22	3	1,22
Увеличение на 2 балла	1	0,41	1	0,41
Всего	245	100	245	100

оценили плохой в 57,55% случаев, а уже через 8 месяцев лечения оценили данный показатель уменьшился до 0,82%. Хорошей отметили ежедневную активность 60% пациентов, удовлетворительной – 30,61% пациентов на визите М8. Результаты распределения пациентов в зависимости от оценки их ежедневной активности в каждой точке графика наблюдения пациентов приведено в табл. 6.

Таким образом, увеличивалась доля пациенток с хорошими и отличными оценками, что свидетельствовало об увеличении их ежедневной активности.

Относительное изменение средних оценок ежедневной активности по отношению к исходному показателю на визите М4 составило 51,62%, на визите М8 – 82,97%.

Согласно результатов дисперсионного анализа, эффект фактора «время» статистически значим ($p < 0,001$), что свидетельствует о влиянии длительной терапии стронция ранелатом на увеличение оценок ежедневной активности.

Таким образом, эффект длительности терапии стронция ранелатом (8 месяцев) статистически значимо ($p < 0,001$) влияет на уменьшение выраженности болевого синдрома и увеличение оценок ежедневной активности. Согласно результатам контрастного анализа можно констатировать, что

уменьшение выраженности болевого синдрома и увеличение оценок ежедневной активности статистически значимо ($p < 0,001$) после 4 и 8 месяцев терапии стронция ранелатом.

Среди пациентов, принимавших стронция ранелат на протяжении 8 месяцев, на вопрос об удовлетворенности терапией утвердительно ответили 95,92% пациентки в точке М4 и 91,84% в точке М8 из включенных в анализ (245 пациенток). На визите М4 93,88% пациенток были удовлетворены приемом препарата 1 раз, на визите М8 – 89,8%.

На визите М8 было выявлено 13 побочных реакций:

- диспептические явления (диарея, тошнота) ($n=10$ (4%));
- головная боль ($n=2$ (0,8%));
- повышение артериального давления ($n=1$ (0,4%)).

В данной выборке пациентов побочные явления не требовали отмены препарата. Причинами прекращения приема стронция ранелата на визите М8 были улучшение самочувствия ($n=3$ (1,2%)), финансовые сложности ($n=2$ (0,8%)) и изменение места жительства ($n=1$ (0,4%)).

Оценка эффективности лечения пациенток, принимавших стронция ранелат в течение 4 месяцев.

Таблица 6. Динамика ежедневной активности у женщин в постменопаузальном периоде на фоне лечения стронция ранелатом (8 месяцев)

Оценка ежедневной активности	М0		М4		М8	
	n	%	n	%	n	%
Плохая	141	57,55	11	4,49	2	0,82
Удовлетворительная	86	35,10	164	66,94	75	30,61
Хорошая	15	6,12	58	23,67	147	60,00
Отличная	3	1,22	12	4,90	21	8,57
Всего	245	100	245	100	245	100

Таблица 7. Динамика выраженности болевого синдрома у женщин в постменопаузальном периоде на фоне лечения стронция ранелатом (4 месяца)

Оценка боли	М0		М4	
	n	%	n	%
Нет боли	5	0,92	18	3,33
Незначительная	34	6,28	109	20,15
Умеренная	104	19,22	236	43,62
Сильная	257	47,50	176	32,53
Резко выраженная	141	26,06	2	0,37
Всего	541	100	541	100

На визите М0 от боли разной выраженности страдали 536 пациенток из 541 (табл. 7). Через 4 месяца отсутствие болевого синдрома отмечено у 18 пациенток (3,33 %). Соответственно болевые ощущения выявлено на визите М4 у 523 пациенток (96,67 %).

Средний балл выраженности боли к концу 4-го месяца наблюдения (М4) уменьшился на 29,17% по сравнению с исходным показателем.

Определена степень снижения боли в баллах. Полученные результаты для пациенток, принимавших стронция ранелат в течение 4 месяцев, приведены в табл. 8.

Таблица 8. Распределение пациенток, принимавших стронция ранелат, в зависимости от снижения выраженности боли в баллах (4 месяца)

Снижение боли	М4	
	n	%
На 3 балла	10	1,85
На 2 балла	53	9,81
На 1 балла	335	62,04
Без изменения	131	24,26
Увеличение на 1 балл	10	1,85
Увеличение на 2 балла	1	0,19
Всего	540	100

На визите М4 по сравнению с М0 отмечена тенденция увеличения оценок ежедневной активности у пациенток. Так доля пациентов с плохими оценками уменьшилась, в то время как возросла доля пациентов с относительно хорошими оценками. Результаты распределения пациентов в зависимости от оценки их ежедневной активности в каждой точке графика наблюдения пациентов приведено в табл. 9.

Таким образом, терапия стронция ранелатом на протяжении 4 месяцев статистически значимо ($p < 0,001$) влияет на уменьшение выраженности боли и увеличение физической активности.

Таблица 10. Частота побочных явлений у пациентов, принимающих стронция ранелат (4 месяца)

Побочные явления Визит	Диспептические явления		Головная боль		Повышение АД		Аллергические реакции	
	n	%	n	%	n	%	n	%
М4 (n=541)	37	6,8	11	2	2	0,4	2	0,4

Таблица 11. Частота причин прекращения приема стронция ранелата

Причина (%) Визит	Диспептические явления	Головная боль	Сопутствующее заболевание	Аллергические реакции	Улучшение самочувствия	Отсутствие эффекта	Финансовые сложности	Изменение места жительства
М4 (n=541)	1,1	0,2	0,6	0,4	0,6	0,2	3,3	0,2

Относительное изменение средних оценок ежедневной активности по отношению к исходному показателю к концу 4 месяца наблюдения составило – 41,84%.

Таблица 9. Оценка ежедневной активности пациентами в зависимости от точки графика наблюдения пациентов, принимавших стронция ранелат (4 месяца)

Оценка ежедневной активности	М0		М4	
	n	%	n	%
Плохая	267	49,35	32	5,91
Удовлетворительная	212	39,19	335	61,92
Хорошая	57	10,54	147	27,17
Отличная	5	0,92	27	4,99
Всего	541	100	541	100

На вопрос об удовлетворенности терапией утвердительно ответили 92,05% пациентки в точке М4 из включенных в анализ (541 пациентка). Приемом 1 раз в день препарата были удовлетворены 91,87% пациенток.

На визите М4 было выявлено 52 побочные реакции (табл. 10).

У основной части пациентов данные явления были кратковременны и не требовали отмены препарата. На визите М4 заявили о прекращении приема препарата 37 пациентов. 9 пациенток (1,7%) прекратили прием препарата из-за побочных явлений. В связи с улучшением самочувствия уже через 4 месяца приема препарата 3 пациентки прекратили прием стронция ранелата. Основной же причиной прекращения приема препарата в течение первых месяцев терапии являлись финансовые сложности (3,3%) (табл. 11).

Обсуждение полученных результатов.

В нашем исследовании показано положительное влияние СР на вертебральный болевой синдром и качество жизни у женщин

в постменопаузальном периоде. Достоверные различия относительно указанных показателей наблюдались уже через 4 месяца и увеличивались через 8 и 11 месяцев лечения СР.

Меньшая в процентах положительная динамика вертебрального болевого синдрома наблюдалась по результатам *post hoc* анализа объединенных с SOTI и TROPOS данных [7]. СР достоверно ($p=0,03$) по сравнению с плацебо снижал выраженность вертебрального болевого синдрома за период лечения (41,8% и 31,3% соответственно).

Стронция ранелат был эффективен относительно снижения болевого синдрома в поясничной области у женщин с постменопаузальным остеопорозом за результатами анкетного опроса QUALIOST. Анализ показал снижение на 30% ($p=0,005$) по сравнению с плацебо числа больных без боли в пояснице после 3 лет терапии (14,5% против 10,8%) (Marguis P. et al., 2008); при этом достоверные различия на 31% между группами отмечены после первого года ($p<0,05$) (13,2% и 10,0%) и на 28% после 4 лет (14,6% против 11,2%) (Meunier P.J. et al., 2009). Побочные эффекты в нашем исследовании встречались реже по сравнению с исследованиями SOTI и TROPOS [24-25, 27].

Таким образом, применение стронция ранелата в лечении нарушений структурно-функционального состояния костной ткани (остеопороза, остеопении) у женщин в постменопаузальном периоде приводит к достоверному снижению выраженности болевого синдрома, повышению ежедневной активности и улучшению качества жизни. Эффект длительности терапии стронция ранелатом достоверно влияет на уменьшение выраженности болевого синдрома и увеличение оценок ежедневной активности. Лечение сопровождается минимальным количеством побочных эффектов, хорошо переносится пациентами.

Литература

1. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): У 2-х томах. – К., 2004. – С.480.
2. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. – К., 2004. – 512 с.
3. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И., Орлик Т.В., Вайда В.М. Влияние стронция ранелата на минеральную плотность костной ткани и вертебральный

болевого синдром у женщин в постменопаузальном периоде: данные литературы и результаты собственных исследований // Проблеми остеології. – 2008. – 3-4. – С.3-15.

4. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И., Орлик Т.В., Вайда В.М. Результаты программы БАЛАНС: опыт украинских специалистов по применению стронция ранелата у пациенток с постменопаузальным остеопорозом // Здоровье Украины. – 2008. – 18 (199). – С.38-39.
5. Alexanderson P., Karsdal M., Ovist P. et al. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women // Bone. – 2007. – 40. – P. 218-222.
6. Ammann P., Rizzoli R., Deloffre P. et al. The increase in vertebral bone mass induced in intact rats by long-term administration of the strontium salt S-12911 is directly correlated with vertebral bone strength // Osteoporos Int. – 1996. – 6 (Suppl 1). – P.259.
7. Bruyere O., Delferriere D., Roux C. et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression // Ann Rheum Dis. – 2008. – 67. – P.335-339.
8. Cole Z., Dennison E., Cooper C. Update on the treatment of postmenopausal osteoporosis // British Medical Bulletin. – 2008. – 86. – P. 129-143.
9. Deeks E.D., Dhillon S. Strontium ranelate. A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis // Drugs. – 2010. – 70 (6) – P. 733-759.
10. Henrotin Y., Labasse A., Zheng S.X. et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation // J Bone Miner Res. – 2001. – 16. – P. 299-308.
11. Jupsin I., Collette J., Henrotin Y. et al. Strontium ranelate (Fujisawa/Servier) // Curr Opin Investig Drugs. – 2005. – 6. – P. 4354-44.
12. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. – 2008. – 19. – P.399-428.
13. Marie P.J., Amman P., Boivin G., Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone // Calcif Tissue Int. – 2001. – 69. – P.121-129.
14. Marie P.J. Strontium ranelate: a novel mode of action of optimizing bone formation and resorption // Osteoporos Int. – 2005. – 16. (Suppl 1). – P. 7-10.
15. Meunier P.J., Roux C., Seaman 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. – P.459-468.
16. Meunier P.J., Slosman D., Delmas P.D. et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis. The Stratos 2-year randomized placebo controlled trial // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – 87. – P.2060-2066.
17. Meunier P.J., Reginster J.Y. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis // Osteoporos Int. – 2003. – 14 (Suppl 3). – P. 66-76.
18. Nielsen S.P., Slosman D., Sorensen O.H. et al. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry // J Clin Densitom. – 1999. – 2. – P. 371-379.

19. *O'Donnell S., Cranney A., Wells G.A. et al.* Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – 4. – CD005326.
20. *Povoroznyuk V.V., Dzerovych N.I., Orlyk T.V.* Effect of strontium ranelate on vertebral pain syndrome in postmenopausal women with systemic osteoporosis treatment // *Book of abstract «7th Athens Congress on women's health and disease, Athens, September, 11-13, 2008».* – 2008. – P. 145.

Полный список литературы находится в редакции

EFFECT OF STRONTIUM RANELATE ON VERTEBRAL PAIN SYNDROME AND QUALITY OF LIFE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: RESULTS OF A MULTICENTER STUDY IN UKRAINE

Abstract. The research was aimed at studying the effect of strontium ranelate on vertebral pain syndrome and quality of life in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis. There were examined 894 postmenopausal women (average age $60,0 \pm 10,6$ years, average weight – $71,3 \pm 13,4$ kg, average height – $161,8 \pm 7,1$ cm). The dynamics of vertebral pain syndrome and daily activities of patients were assessed with grade scale. In the group of patients ($n=72$), who took strontium

ranelate during 11 months, vertebral pain syndrome decreased by 58%, daily activity increased by 92%; in the group of patients ($n=245$), who received strontium ranelate during 8 months – the vertebral pain syndrome decreased by 48%, a daily activity increased by 82,97%; in the group of patients ($n=541$), who received strontium ranelate during 4 months – the vertebral pain syndrome decreased by 29,17%, a daily activity increased by – 41.84%. The patients were observed the following adverse events: dyspeptic effects (6,8%), allergic reactions (0,4%), headache (2%) and hypertension (0,4%). Nine women (1,7%) dropped from the study due to adverse events. Thus, it has been demonstrated that strontium ranelate treatment significantly decreases pronounced vertebral pain syndrome, improves functional abilities and quality of life in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis. The treatment is conducted by a minimum number of side effects and well tolerated by patients.

Key words: postmenopausal osteoporosis, osteopenia, strontium ranelate, vertebral pain syndrome, quality of life.