

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

52
2013

*ревматология, травматология
и ортопедия № 2*



Клинические исследования

Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом

Клиническая эффективность

Роль витамина D в предупреждении переломов

Клинические проявления увеита при анкилозирующем спондилите

Медицинский форум

Бисфосфонаты пролонгированного действия в терапии остеопороза



XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ, IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

14–16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе **XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **III Евразийского форума по редким болезням** и **IV Форума детских медицинских сестер**. Программа конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии открытия конгресса – 14 февраля 2014 года в 18.00 – будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- **конкурса на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии** (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия конгресса – 16 февраля 2014 года – будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 5 декабря 2013 г., тезисы для публикации – до 13 декабря 2013 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» – до 16 декабря 2013 г., конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 25 декабря 2013 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 10 января 2014 г., регистрация участников школ – до 19 января 2014 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в конгрессе, форумах и выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru

Адрес оргкомитета конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

21-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2014»

14–16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVII Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Евразийским форумом по редким болезням и IV Форумом детских медицинских сестер пройдет **21-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2014»**, на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10000 человек.

Основные разделы выставки:

- Лекарственные средства
- Медицинское оборудование
- Медтехника
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов
- Витамины
- Детское питание
- Средства по уходу за детьми
- Средства гигиены для женщин
- Контрацептивы
- Специализированные издания и литература

Дополнительную информацию по вопросам участия в конгрессе и выставке можно получить по телефонам: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65, e-mail: zmir@sumail.ru

Содержание

Клинические исследования

- Е.В. ПЕТРОВА, И.С. ДЫДЫКИНА, А.В. СМИРНОВ, М.М. ПОДВОРОТОВА, Е.А. ТАСКИНА, П.С. ДЫДЫКИНА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Е.Л. НАСОНОВ
Взаимосвязь между эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани и генерализованным остеопорозом у больных ревматоидным артритом 4
- М.М. ПОДВОРОТОВА, И.С. ДЫДЫКИНА, Е.А. ТАСКИНА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Е.Л. НАСОНОВ
Факторы, определяющие риск возникновения переломов у больных ревматоидным артритом 12

Клиническая эффективность

- М.С. ЕЛИСЕЕВ
Лечение острой боли 18
- А.А. ГОДЗЕНКО, И.Ю. РАЗУМОВА
Особенности клинических проявлений и лечения увеита при анкилозирующем спондилите 26
- Е.В. ЗОНОВА
Глюкозамин и хондроитина сульфат в терапии остеоартроза 36
- И.С. ДЫДЫКИНА, П.С. ДЫДЫКИНА, О.Г. АЛЕКСЕЕВА
Значение витамина D в терапии остеопороза 44

Медицинский форум

- В Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета*
- Сателлитный симпозиум компании Roche*
- Возможности терапии остеопороза бисфосфонатами пролонгированного действия 52

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

Rheumatology, traumatology & orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA,

V.V. BADOKIN, R.M. BALABANOVA,

B.S. BELOV, N.V. CHICHASOVA,

L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,

D.Ye. KARATEYEV, O.M. LESNYAK,

N.V. TOROPTSOVA, V.I. VASILYEV,

N.V. YARYGIN, N.V. ZAGORODNY,

I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

A. KOCHETKOVA

farmeffective@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Clinical studies

- Ye.V. PETROVA, I.S. DYDYKINA, A.V. SMIRNOV, M.M. PODVOROTOVA,
Ye.A. TASKINA, P.S. DYDYKINA, L.I. ALEKSEYEVA, Ye.L. NASONOV
Interaction between erosive and destructive bone changes and generalized
osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis 4
- M.M. PODVOROTOVA, I.S. DYDYKINA, Ye.A. TASKINA, L.I. ALEKSEYEVA,
Ye.L. NASONOV
Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis 12

Clinical efficacy

- M.S. YELISEYEV
Management of acute pain 18
- A.A. GODZENKO, I.Yu. RAZUMOVA
Clinical features and treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis 26
- Ye.V. ZONOVA
Glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis 36
- I.S. DYDYKINA, P.S. DYDYKINA, O.G. ALEKSEYEVA
Vitamin D for the treatment of osteoporosis 44

Medical forum

- V Russian Congress on Osteoporosis and Metabolic Skeletal Disorders
Satellite Symposium sponsored by 'Roche'*
- The role of prolonged bisphosphonates in the treatment of osteoporosis 52



МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«Человек и его здоровье»

План конференций и выставок на первое полугодие 2014 года

ДАТА	МЕРОПРИЯТИЕ	ОРГАНИЗАТОРЫ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
27–28 февраля	VII Российская конференция «ГЛАУКОМА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА»	<ul style="list-style-type: none">■ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга■ Российское глаукомное общество■ МОО «Ассоциация врачей-офтальмологов»■ СЗГМУ им. И.И. Мечникова■ МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, д. 1)
15–18 апреля	XIII Всероссийская научно-практическая конференция «ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» с обучающим курсом WFNS	<ul style="list-style-type: none">■ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова■ ВмедА им. С.М. Кирова■ СЗГМУ им. И.И. Мечникова■ Ассоциация нейрохирургов России■ МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, д. 14)
28–30 апреля	Международная научно-практическая конференция «ТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ»	<ul style="list-style-type: none">■ Минздрав России■ Медицинская академия последипломного образования■ Российское общество торакальных радиологов■ Санкт-Петербургское радиологическое общество■ МОО «Человек и его здоровье»	Москва, отель «Рэдиссон САС Славянская» (пл. Европы, д. 3)
11–18 мая	Международный образовательный проект Всероссийской Гильдии протезистов-ортопедов с посещением профильных учреждений и выставки «OTWorld»	<ul style="list-style-type: none">■ ВОО «Гильдия протезистов-ортопедов»■ Российское отделение ISPO■ МОО «Человек и его здоровье»	Германия, Лейпциг
19–23 мая	14-й Конгресс Ассоциации франкоязычных ортопедов (AOLF)	<ul style="list-style-type: none">■ Российская группа Ассоциации франкоязычных ортопедов■ Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова■ МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)
28–31 мая	Научно-практическая конференция с международным участием «Женщина и ВИЧ», посвященная 135-летию Республиканской клинической инфекционной больницы	<ul style="list-style-type: none">■ Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей Республиканской клинической инфекционной больницы■ Правительство Санкт-Петербурга■ Комитет по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)
5–6 июня	Обучающий курс EASL «Белые ночи гепатологии – 2014»	<ul style="list-style-type: none">■ Международная ассоциация EASL■ МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

**ВО ВРЕМЯ МЕРОПРИЯТИЙ БУДУТ ОРГАНИЗОВАНЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!**



ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» им. В.А. Насоновой РАМН, Москва

Взаимосвязь между эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани и генерализованным остеопорозом у больных ревматоидным артритом

Е.В. Петрова, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов, М.М. Подворотова, Е.А. Таскина, П.С. Дыдыкина, Л.И. Алексеева, Е.Л. Насонов

Адрес для переписки: Елена Викторовна Петрова, barmental2004@yandex.ru

Ревматоидный артрит характеризуется прогрессированием эрозивно-деструктивного полиартрита, который является причиной функциональных нарушений, снижает качество жизни и приводит к инвалидизации больных. Присоединившийся остеопороз усугубляет эти нарушения и становится причиной таких осложнений, как переломы. В настоящем исследовании мы изучали взаимосвязь между эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани и выраженностью генерализованного остеопороза у 66 женщин с достоверным ревматоидным артритом (по критериям Американской коллегии ревматологов) в возрасте от 18 до 65 лет, с давностью заболевания от полугода до 38 лет. Независимо от возраста пациенток на момент обследования, по мере увеличения значения суммарного модифицированного индекса Sharp снижалась минеральная плотность кости (МПК) во всех отделах скелета и увеличивалось количество больных с остеопорозом хотя бы в одном из анализируемых участков скелета. Установлено, что молодой возраст в дебюте болезни (от 18 до 30 лет) и длительное ее течение негативно влияли на состояние костной ткани. МПК шейки бедра у заболевших до 30 лет была значимо ниже, чем у пациенток, заболевших в более старшем возрасте (31–50 лет или после 50 лет), – $0,661 \pm 0,080$ г/см² vs $0,739 \pm 0,111$ г/см² vs $0,713 \pm 0,120$ г/см² соответственно, а значения суммарного модифицированного индекса Sharp выше – $181,1 \pm 91,3$ vs $100,5 \pm 71,5$ vs $103,9 \pm 74,5$ соответственно.

Таким образом, во всех возрастных группах больных ревматоидным артритом по мере увеличения длительности заболевания возрастает не только значение суммарного модифицированного индекса Sharp, но и число больных с остеопорозом, снижается МПК всех отделов скелета.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, эрозии костей



Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов.

Установлено, что РА является фактором, способствующим потере минеральной плотности кости (МПК), то есть заболеванием, увеличивающим риск развития остеопороза (ОП) [1]. Вторичный ОП при РА диагностируется как у женщин, так и у мужчин, причем во всех возрастных группах. Околосуставной (периартикулярный) ОП – одно из ранних рентгенологических проявлений артрита – развивается еще до образования костных эрозий [2]. По мере увеличения длительности РА развивается генерализованный (распространенный) ОП. Генерализованный ОП присоединяется на более поздних этапах болезни на фоне хронического воспаления, снижения физической активности пациентов. ОП характеризуется уменьшением МПК, изменением качества и микроархитектоники кости, возникновением переломов в различных участках скелета. Генерализованная потеря МПК начинается уже в первые годы болезни. В исследовании BEST у больных с ранней стадией РА через один год с момента начала исследования было отмечено снижение МПК в шейке бедра (ШБ) на 1,4% у мужчин и на 1,5% у женщин, несмотря на проводимую базисную терапию заболевания [3].

В последние годы широко обсуждается положение о том, что прогрессирование эрозивно-деструктивных изменений в кистях и стопах при РА (увеличение числа эрозий) тесно связано со снижением МПК, а увеличение количества и активности остеокластов при РА играет ключевую роль в возникновении эрозий и снижении костной массы [4, 5]. Изучение взаимосвязи между эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани и ге-

нерализованным остеопорозом у больных ревматоидным артритом очень важно для оценки прогноза течения заболевания и принятия решения о проведении дополнительных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Целью исследования стало изучение взаимосвязи между эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани и генерализованным остеопорозом у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

Данная работа является фрагментом многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение». В исследовании, проведенном в ФГБУ НИИР РАМН в 2011–2013 гг., участвовали 66 женщин с достоверным РА, отвечавших критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1987 г., в возрасте от 18 до 65 лет, с давностью заболевания от полугода до 38 лет. На всех больных были заполнены специально разработанные тематические карты, данные внесены в таблицу Excel для дальнейшей статистической обработки. Сведения о больных включали результаты опроса и сбора анамнеза, осмотра, анализов крови (скорость оседания эритроцитов, тест на С-реактивный белок, ревматоидный фактор (РФ), гемоглобин, общепринятые биохимические показатели), оценку активности заболевания (DAS28) и качества жизни (оценивавшегося с помощью опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire – Опросник для оценки состояния здоровья)). Всем больным выполнили рентгенографию кистей и стоп. Рентгенологические признаки прогрессирования РА оценивали методом Sharp/van der Heijde (число эрозий, выраженность сужений межсуставных щелей кистей и стоп, суммарный индекс Sharp/van der Heijde). Методом двухэнергетической рентгеновской аб-

сорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA) на аппарате Hologic была определена МПК не менее чем в двух из трех изучаемых отделов скелета: в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) у 57 больных, в проксимальном отделе бедренной кости у 55 и в дистальном отделе предплечья (ДОП) (средней трети лучевой кости) у 57 пациенток. Рентгенографию и денситометрию (на одном аппарате) проводили в лаборатории лучевой диагностики ФГБУ НИИР РАМН.

Женщинам в пери- и постменопаузе диагноз ОП устанавливали клинически на основании перенесенного при минимальной травме или спонтанного перелома (кроме переломов пальцев или костей черепа) либо по результатам денситометрии: при Т-критерии $\leq -2,5$ стандартных отклонения (СО) от пика костной массы или $\leq -1,5$ СО на фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС). У женщин с сохраненным менструальным циклом диагноз ОП устанавливали по Z-критерию, при значении показателя МПК $< -2,0$ СО с учетом терапии ГКС или низкотравматических переломов в анамнезе. Остеопению в пери- и постменопаузе определяли по Т-критерию от $-1,0$ до $-2,4$ СО. Значения Т-критерия от $+2,5$ до $-0,9$ СО соответствовали норме. Поскольку в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, клинических рекомендациях Международной федерации остеопороза (International Osteoporosis Federation – IOF) 2008 г. и клинических рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу 2012 г. для женщин с сохраненным менструальным циклом не определены значения остеопении и нормы, мы распределили таких больных следующим образом: МПК от $-1,0$ СО до $-2,0$ СО по Z-критерию – остеопения, МПК $> -1,0$ СО по Z-критерию – норма.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0. Применяли стандартные методы описательной



Таблица 1. Характеристика изменений МПК в различных отделах скелета у пациенток с ревматоидным артритом

Характеристика МПК	Область измерения, количество пациенток, n (%)		
	L1-L4 (n=57)	ШБ (n=55)	ДОП (n=57)
Остеопороз	13 (23)	7 (13)	24 (42)
Остеопения	24 (42)	30 (54)	17 (30)
Норма	20 (35)	18 (33)	16 (28)

ШБ – шейка бедра. ДОП – дистальный отдел предплечья.

статистики (вычисление средних значений, средних квадратичных отклонений), критерии Краскела – Уоллиса и Стьюдента. Статистическая значимость показателей была определена как $p < 0,05$. Качественные показатели в двух несвязанных группах сравнивали в таблице сопряженности 2×2 с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $51,6 \pm 9,6$ года, средняя длительность РА – $13,2 \pm 9,1$ года. Позитивными по РФ были 54 (82%) пациентки, негативными – 11 (18%). Терапию ГКС получали 45 (68%) больных. Средний показатель количества эрозий по методу Sharp/van der Heijde составил $38,8 \pm 51,5$ балла, число суженных щелей – $87,2 \pm 41,4$ балла, суммарный индекс Sharp/van der Heijde – $125,4 \pm 85,4$ балла. Среднее значение МПК в L1-L4 составило $0,908 \pm 0,147$ г/см², в ШБ – $0,695 \pm 0,118$ г/см², в ДОП – $0,469 \pm 0,090$ г/см². ОП в L1-L4 выявлен у 13 (23%) больных, в ШБ – у 7 (13%). Наиболее часто ОП диагностировали в ДОП – у 24 (42%) больных. Остеопения в L1-L4 отмечена у 24 (42%) пациенток, в ШБ – у 30 (54%), в ДОП – у 17 (30%). Нормальные значения МПК в L1-L4 наблюдались у 20 (35%), в ШБ – у 18 (33%), в ДОП – у 16 (28%) пациенток (табл. 1).

В зависимости от суммарного индекса Sharp больных распределили на 3 группы: 1-я группа – менее 50 баллов (12 (19%) пациенток), 2-я – от 51 до 150 баллов (30 (45%)), 3-я – более 150 баллов (24 (36%))

(табл. 2). Средний возраст пациенток составил $53,1 \pm 6,2$, $48,1 \pm 11,3$ и $55,3 \pm 6,1$ года соответственно. Возраст больных 1-й группы был сопоставим с возрастом больных 2-й и 3-й группы, а средний возраст пациенток 2-й группы был достоверно меньше, чем пациенток 3-й группы. По мере увеличения суммарного индекса Sharp увеличивалась средняя длительность болезни – $8,4 \pm 4,1$, $9,7 \pm 6,7$ и $19,9 \pm 9,5$ года в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно и в 3-й группе она была достоверно больше, чем в 1-й и 2-й. Увеличение суммарного показателя индекса Sharp сопровождалось снижением МПК во всех отделах скелета. МПК больных 3-й группы была достоверно ниже во всех отделах скелета по сравнению с больными 1-й группы и достоверно ниже в ШБ по сравнению с больными 2-й группы. Среднее значение МПК в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно составило: ✓ в L1-L4 – $0,980 \pm 0,160$, $0,898 \pm 0,150$ и $0,886 \pm 0,100$ г/см²; ✓ ШБ – $0,773 \pm 0,070$, $0,715 \pm 0,12$ и $0,628 \pm 0,08$ г/см²; ✓ ДОП – $0,506 \pm 0,040$, $0,477 \pm 0,110$ и $0,437 \pm 0,100$ г/см².

По мере увеличения показателя индекса Sharp возрастало количество больных с ОП и остеопенией. Остеопороз хотя бы в одном из анализируемых участков скелета был выявлен у 1 (8%) больной 1-й группы, у 11 (37%) пациенток 2-й группы и 16 (67%) больных 3-й группы, остеопения – у 7 (58%), 13 (43%) и 5 (21%) больных 1-й, 2-й и 3-й группы соответственно. У больных 3-й группы по сравнению с больными 1-й и 2-й группы частота ОП была достоверно выше ($p < 0,001$).

При изучении МПК и прогрессирования эрозивных изменений в суставах особый интерес вызывает возраст больных на момент начала РА. В связи с этим мы сформировали три группы в зависимости от возраста на момент начала заболевания. В 1-ю группу вошли пациентки, заболевшие в возрасте от 18 до 30 лет, – 20 (30%), во 2-ю – заболевшие в возрасте от 31 до 50 лет – 36 (55%) и в 3-ю группу – заболевшие в возрасте 51 года и старше – 10 (15%). Характеристика эрозивно-деструктивных изменений и МПК этих больных представлена в табл. 3. Как видим, пациентки 1-й группы были достоверно моложе больных 2-й и 3-й группы, а больные 2-й группы – моложе больных 3-й группы. Средний возраст больных 1-й группы составил $46,7 \pm 12,1$, 2-й группы – $51,9 \pm 6,7$ и 3-й группы – $60,3 \pm 3,3$ года. При этом длительность РА в 1-й группе была достоверно больше, чем во 2-й и 3-й группах, – $21,4 \pm 10,7$, $10,5 \pm 4,6$ и $6,75 \pm 2,9$ года соответственно. В свою очередь длительность болезни во 2-й группе была больше, чем в 3-й ($p < 0,05$). По мере уменьшения длительности заболевания закономерно и достоверно (между 1-й и 2-й группой, 1-й и 3-й группой ($p = 0,02$)) снижался показатель числа эрозий с $73,2 \pm 63,5$ балла в 1-й группе до $24,5 \pm 37,5$ балла во 2-й и $21,4 \pm 35,6$ балла в 3-й. Показатель сужения щелей также имел достоверное различие в 1-й и 2-й группах – $107,9 \pm 39,1$ балла vs $77,1 \pm 38,6$ балла. В 3-й группе его значение составило $82,5 \pm 46,2$ балла. Суммарный модифицированный индекс Sharp, так же как показатель числа эрозий, снижался по мере уменьшения длительности заболевания – $181,1 \pm 91,3$, $100,5 \pm 71,5$ и $103,9 \pm 74,5$ балла в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно. Достоверные различия показателей были получены между 1-й и 2-й группой и 1-й и 3-й группой. При этом значения МПК ШБ у пациенток 1-й группы были значимо ниже, чем у пациенток



2-й и 3-й группы, – $0,611 \pm 0,080$, $0,739 \pm 0,111$ и $0,713 \pm 0,120$ г/см² соответственно. Показатели МПК в L1–L4 и в ДОП были сопоставимы во всех группах. Остеопороз хотя бы в одном из анализируемых участков скелета был выявлен у 12 (60%) больных 1-й группы, 12 (33%) 2-й группы и 5 (50%) больных 3-й группы, а остеопения – у 7 (35%), 14 (39%) и 3 (30%) пациенток соответственно.

Заключение

В результате проведенного нами исследования установлена ассоциация между эрозивно-деструктивными изменениями в суставах кистей и стоп и МПК различных отделов скелета. Независимо от возраста больных РА по мере увеличения длительности заболевания возрастает не только показатель суммарного индекса Sharp, но и число больных с ОП. Снижение МПК отмечено преимущественно в ШБ. Пациентки с РА, заболевшие в возрасте до 30 лет (в период формирования костной массы), по сравнению с теми, кто заболел после 50 лет (после наступления менопаузы), также имеют более низкие значения МПК в ШБ, высокий показатель числа эрозий и суммарного индекса Sharp. При этом пациентки, заболевшие до 30 лет, на момент обследования были значительно моложе, но продолжительность РА у них была больше.

Обсуждение

РА характеризуется прогрессирующим эрозивно-деструктивным полиартритом, который становится причиной функциональных нарушений, снижения качества жизни и инвалидизации больных. Присоединившийся ОП усугубляет эти нарушения и становится причиной таких осложнений, как переломы.

Отметим, что для многих больных денситометрия по-прежнему остается малодоступным методом обследования из-за недостаточной оснащенности рентгеновскими денситометрами лечебных учреждений, в которых наблюда-

Таблица 2. Значения модифицированного индекса Sharp у больных ревматоидным артритом в зависимости от возраста, длительности заболевания и МПК

Характеристика	Суммарный модифицированный индекс Sharp (баллы)			P
	< 50 баллов (1-я группа, n = 12)	51–150 баллов (2-я группа, n = 30)	> 151 балла (3-я группа, n = 24)	
Возраст, лет	53,1 ± 6,2	48,1 ± 11,3	55,3 ± 6,1	> 0,05* 0,00** > 0,05***
Длительность болезни, лет	8,4 ± 4,1	9,7 ± 6,7	19,9 ± 9,5	> 0,05* 0,00** 0,00***
МПК L1–L4, г/см ²	0,980 ± 0,16	0,898 ± 0,15	0,886 ± 0,10	> 0,05* > 0,05** 0,03***
МПК ШБ, г/см ²	0,773 ± 0,07	0,715 ± 0,12	0,628 ± 0,08	> 0,05* 0,00** 0,00***
МПК ДОП, г/см ²	0,506 ± 0,04	0,477 ± 0,11	0,437 ± 0,10	> 0,05* > 0,05** 0,02***
Остеопороз, n (%)	1 (8)	11 (37)	16 (67)	> 0,05* 0,02** 0,00***
Остеопения, n (%)	7 (58)	13 (43)	5 (21)	0,05* > 0,05** 0,02***
Норма, n (%)	4 (34)	6 (20)	3 (12)	> 0,05* > 0,05** > 0,05***

МПК – минеральная плотность кости. ШБ – шейка бедра. ДОП – дистальный отдел предплечья.

* Различия между 1-й и 2-й группой. ** Различия между 2-й и 3-й группой. *** Различия между 1-й и 3-й группой.

ются больные РА, и высокой стоимости исследования.

Увеличение длительности болезни сопровождается увеличением числа эрозий независимо от возраста, что отражает патогенез заболевания. Снижение МПК (и возникновение ОП) ассоциируется прежде всего с возрастом, наступлением менопаузы и другими традиционными факторами. В нашем исследовании снижение МПК во всех отделах скелета ассоциировалось не с возрастом больных, а с длительностью болезни и увеличением значения модифицированного индекса Sharp. Так, у сопоставимых по возрасту больных с длительностью заболевания свыше 20 лет МПК оказалась ниже, чем у больных с длительностью заболевания не более 7,5 года. У пациенток с меньшей давностью заболевания, несмотря на пожилой возраст, МПК оказа-

лась выше, чем у больных более молодых, но с большей длительностью РА.

Связь генерализованной потери костной ткани с РА была доказана в эпидемиологических исследованиях с помощью различных методов. Так, исследование R.F. Laan и соавт. было первым, в котором использование двухэнергетической рентгеновской костной абсорбциометрии (DXA) для диагностики ОП продемонстрировало, что больные РА имели более низкие показатели МПК по сравнению с пациентами контрольной группы [6]. Впоследствии А.К. Gough и соавт. обнаружили нарастающую потерю МПК в поясничном отделе позвоночника и области большого вертела у пациентов с ранним РА в сравнении с больными контрольной группы [7]. Распространенность ОП у больных РА в поясничном отде-



Таблица 3. Взаимосвязь особенностей течения ревматоидного артрита и выраженности остеопороза в различных областях скелета с возрастом начала заболевания

Характеристика	Возраст на момент начала ревматоидного артрита, лет			p
	< 30	30–50	> 50	
	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 36)	3-я группа (n = 10)	
Возраст, лет	46,7 ± 12,1	51,9 ± 6,7	60,3 ± 3,3	0,04* 0,005** 0,008***
Длительность болезни, лет	21,4 ± 10,7	10,5 ± 4,6	6,75 ± 2,9	0,008* 0,01** 0,005***
Число эрозий, баллы	73,2 ± 63,5	24,5 ± 37,5	21,4 ± 35,6	0,02* > 0,05** 0,02***
Выраженность сужений щелей, баллы	107,9 ± 39,1	77,1 ± 38,6	82,5 ± 46,2	0,02* > 0,05** > 0,05***
Суммарный модифицированный индекс Sharp, баллы	181,1 ± 91,3	100,5 ± 71,5	103,9 ± 74,5	0,00* > 0,05** 0,02***
МПК L1–L4, г/см ²	0,880 ± 0,101	0,904 ± 0,170	0,858 ± 0,091	0,05* 0,05** > 0,05***
МПК ШБ, г/см ²	0,611 ± 0,080	0,739 ± 0,111	0,713 ± 0,120	0,002* > 0,05** 0,00***
МПК ДОП, г/см ²	0,451 ± 0,101	0,489 ± 0,101	0,445 ± 0,091	> 0,05* > 0,05** > 0,05***
Остеопороз, n (%)	12 (60)	12 (33)	5 (50)	> 0,05* > 0,05** > 0,05***
Остеопения, n (%)	7 (35)	14 (39)	3 (30)	> 0,05* > 0,05** > 0,05***
Норма, n (%)	1 (5)	10 (28)	2 (20)	> 0,05* > 0,05** > 0,05***

МПК – минеральная плотность кости. ШБ – шейка бедра. ДОП – дистальный отдел предплечья.

* Различия между 1-й и 2-й группой. ** Различия между 2-й и 3-й группой. *** Различия между 1-й и 3-й группой.

ле позвоночника (L1–L4) и проксимальном отделе бедра (ШБ), по данным ряда авторов, составляет от 10 до 67% и определяется качеством, количеством выборки, возрастом больных, включенных в исследование [2, 8–15]. По данным, полученным в ФГБУ НИИР РАМН при анализе протоколов денситометрии 1923 больных РА (88% женщин, 12% мужчин) в возрасте от 20 до 94 лет, выполненной на аппарате Hologic Discovery A за период с 2004 по 2009 г. в трех областях (L1–L4, ШБ и ДОП не-

доминантной руки), ОП хотя бы в одной области измерения выявлен у 29% больных, в том числе у 15% больных моложе 50 лет. Наиболее часто ОП диагностировали в области предплечья (34%). Частота ОП в L1–L4 и ШБ была примерно одинаковой (16%). У молодых мужчин частота ОП в L1–L4 (18%) и ШБ (21%) оказалась выше, чем у молодых женщин (7 и 4% соответственно) (p < 0,01). Нормальные значения МПК наблюдались менее чем у половины больных РА [16].

Как известно, на возникновение и течение вторичного ОП при РА влияют не только традиционные (общепринятые, популяционные) факторы риска ОП, такие как женский пол, возраст, ИМТ, низкая МПК, семейный анамнез ОП, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина D, недостаточное потребление кальция, гипогонадизм, ранняя менопауза, длительная иммобилизация, но и собственные факторы, отражающие развитие и течение РА, внесуставные проявления болезни, вовлечение в патологический процесс внутренних органов.

Противоречивые результаты получены исследователями, изучавшими взаимосвязь между длительностью РА и снижением МПК. Одни ее установили [9, 17–19], другие не подтвердили [3].

При РА описаны три формы изменения костной ткани: фокальная потеря костной массы непосредственно в субхондральной кости и суставных поверхностях (с образованием эрозий), периартикулярная остеопения в воспаленных суставах и генерализованный ОП с вовлечением осевого и периферического скелета.

Предполагалось, что патофизиологические механизмы генерализованной потери костной ткани и фокальных эрозий различны. Однако была выдвинута гипотеза о том, что патофизиологические механизмы этих процессов могут быть общими [20]. Эта гипотеза была подтверждена в исследовании L. Sinigaglia и соавт., подтвердившем связь между высокой распространенностью ОП и наличием эрозий у женщин с РА [21]. Достоверная положительная корреляция между МПК и эрозиями в суставах кистей и стоп зарегистрирована в ряде исследований [22–28].

Например, K. Forslind и соавт. были обследованы 204 пациента с РА (134 женщины и 70 мужчин, средний возраст 55 и 61 год соответственно). Получена корреляция между количеством эрозий в кистях



тях и стопах и МПК. Значительные различия обнаружены только у женщин. Так, женщины с низкой МПК и ОП имели более высокие показатели эрозий [24].

В исследовании OSTRА представлены данные из трех стран в отношении МПК и деформации позвонков у женщин в возрасте 50–70 лет с многолетним РА. Исследователи продемонстрировали связь между количеством эрозий в суставах кистей и стоп и низкой МПК [25]. Корреляция эрозий и низкой МПК получена также в ходе исследования М. Rossini [26]. В исследовании участвовал 1191 пациент с РА (1014 женщин и 177 мужчин, средний возраст составлял $58,9 \pm 11,1$ года). Рентгенологически костные эрозии в кистях и стопах выявлены у 64,1% пациентов. У этих пациентов средние значения МПК были значительно ниже как в L1–L4 ($-0,74 \pm 1,19$ vs $-0,46 \pm 1,31$, $p=0,05$), так и в ШБ ($-0,72 \pm 1,07$ vs $-0,15 \pm 1,23$, $p < 0,001$).

В недавнем исследовании D. Solomon и соавт. анализировали взаимосвязь между МПК и эрозиями в когорте постменопаузальных женщин, страдающих РА. Установлено, что изменение МПК ШБ коррелировало с числом эрозий ($r = -0,33$, $p < 0,0001$). Однако по мере учета других факторов (возраст, продолжительность РА, ИМТ, суммарная доза ГКС) эта взаимосвязь исчезала. Авторы установили выраженную взаимосвязь между количеством эрозий и МПК ШБ в группе более молодых пациентов (моложе 62 лет), в группе пациентов с меньшей длительностью болезни (< 5 лет), с более высоким ИМТ (< 28 мг/м²) и меньшей кумулятивной дозой ГКС (< 960 мг). Кроме того, корреляция между числом эрозий и МПК ШБ была сильнее ($r = -0,33$, $p < 0,0001$), чем с МПК L1–L4 ($r = -0,09$, $p = 0,27$) [27]. Очевидно, что на взаимосвязь между показателем индекса Sharp и МПК влияют традицион-

ные факторы ОП, а также факторы, связанные с РА. В исследовании BEST также установлена связь между количеством эрозий и МПК у пациентов с продолжительностью болезни менее 2 лет [28].

Таким образом, нами проанализированы материалы рентгенологического и денситометрического обследования больных РА, представлены предварительные результаты сравнительного анализа, демонстрирующие связь между МПК и эрозивно-деструктивными изменениями в костной ткани по мере увеличения длительности болезни независимо от возраста больных. Более подробный последующий анализ большей выборки больных с учетом различных факторов позволит определить вклад каждого фактора и соответственно разработать алгоритм и персонализированную тактику клинико-диагностических и лечебных мероприятий при РА. ☺

Литература

1. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 6. P. 893–899.
2. Власова И.С., Гукасян Д.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Особенности генерализованного остеопороза у больных ревматоидным артритом // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 3. С. 14–17.
3. Güler-Yüksel M., Allaart C.F., Goekoop-Ruiterman Y.P. et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 3. P. 330–336.
4. Goldring S.R., Gravallese E.M. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications // Arthritis Res. 2000. Vol. 2. № 1. P. 33–37.
5. Hirayama T., Danks L., Sabokbar A., Athanasou N.A. Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2002. Vol. 41. № 11. P. 1232–1239.
6. Laan R.F., Buijs W.C., Verbeek A.L. et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity // Ann. Rheum. Dis. 1993. Vol. 52. № 1. P. 21–26.
7. Gough A.K., Lilley J., Eyre S. et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis // Lancet. 1994. Vol. 344. № 8914. P. 23–27.
8. Oelzner P., Schwabe A., Lehmann G. et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. 2008. Vol. 28. № 11. P. 1143–1150.
9. Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A. et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register // Arthritis Rheum. 2000. Vol. 43. № 3. P. 522–530.
10. Ørstavik R.E., Haugeberg G., Mowinckel P. et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 4. P. 420–425.
11. Als O.S., Gotfredsen A., Christiansen C. The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. Influence of menopausal state // Arthritis Rheum. 1985. Vol. 28. № 4. P. 369–375.
12. Martin J.C., Munro R., Campbell M.K., Reid D.M. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements // Br. J. Rheumatol. 1997. Vol. 36. № 1. P. 43–49.
13. Peel N.F., Moore D.J., Barrington N.A. et al. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 1995. Vol. 54. № 10. P. 801–806.
14. Sambrook P.N., Eisman J.A., Yeates M.G. et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids // Ann. Rheum. Dis. 1986. Vol. 45. № 11. P. 950–953.



15. Sambrook P.N., Eisman J.A., Champion G.D. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1987. Vol. 30. № 7. P. 721–728.
16. Федина Т.П., Братыгина Е.А., Старкова А.С. и др. Денситометрическая оценка костной ткани больных ревматоидным артритом // Тезисы II Всероссийского конгресса ревматологов России. Ярославль, 2011. С. 81.
17. Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S. et al. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 1995. Vol. 22. № 6. P. 1055–1059.
18. Laan R.F., Buijs W.C., Verbeek A.L. et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity // *Ann. Rheum. Dis.* 1993. Vol. 52. № 1. P. 21–26.
19. Муравьев Ю.В., Дыдыкина И.С. Денситометрическая оценка минеральной плотности кости у больных ревматоидным артритом // *Клиническая ревматология.* 1995. № 2. С. 22–23.
20. Sambrook P.N. The skeleton in rheumatoid arthritis: common mechanisms for bone erosion and osteoporosis? // *J. Rheumatol.* 2000. Vol. 27. № 11. P. 2541–2542.
21. Sinigaglia L., Nervetti A., Mela Q. et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis // *J. Rheumatol.* 2000. Vol. 27. № 11. P. 2582–2589.
22. Jensen T., Hansen M., Jensen K.E. et al. Comparison of dual X-ray absorptiometry (DXA), digital X-ray radiogrammetry (DXR), and conventional radiographs in the evaluation of osteoporosis and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* 2005. Vol. 34. № 1. P. 27–33.
23. Stewart A., Mackenzie L.M., Black A.J., Reid D.M. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study // *Rheumatology (Oxford).* 2004. Vol. 43. № 12. P. 1561–1564.
24. Forslind K., Keller C., Svensson B. et al. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women // *J. Rheumatol.* 2003. Vol. 30. № 12. P. 2590–2596.
25. Haugeberg G., Lodder M.C., Lems W.F. et al. Hand cortical bone mass and its associations with radiographic joint damage and fractures in 50-70 year old female patients with rheumatoid arthritis: cross sectional Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 10. P. 1331–1334.
26. Rossini M., Bagnato G., Frediani B. et al. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38. № 6. P. 997–1002.
27. Solomon D.H., Finkelstein J.S., Shadick N. et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. № 6. P. 1624–1631.
28. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 11. P. 3381–3390.

Interaction between erosive and destructive bone changes and generalized osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis

Ye.V. Petrova, I.S. Dydykina, A.V. Smirnov, M.M. Podvorotova, Ye.A. Taskina, P.S. Dydykina, L.I. Alekseyeva, Ye.L. Nasonov

Federal State Budgetary Institution 'V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology' of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Yelena Viktorovna Petrova, barmental2004@yandex.ru

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by progressive erosive and destructive polyarthritis resulting in impaired functional status, decreased quality of life and disability. Concomitant osteoporosis aggravates the changes of bone tissue and is associated with increased fracture risk. We analyzed the interaction between erosive/destructive bone changes and severity of generalized osteoporosis in 66 women with RA (diagnosed according to the ACR criteria), aged from 18 to 65 years old, with disease duration from 0.5 to 38 years.

In all age groups, increase of modified Sharp score was associated with BMD decrease in all examined skeletal regions and increased number of patients with osteoporosis of at least one of examined regions. Younger age at RA onset (18-30 years old), and longer disease duration were specified as factors negatively influencing bone density.

In the patients aged at onset < 30 years old, BMD at femoral neck was significantly lower and modified Sharp score significantly higher compared to the patients aged 31–50, or >50 years old (for BMD, $0.661 \pm 0.080 \text{ g/cm}^2$ vs $0.739 \pm 0.111 \text{ g/cm}^2$ and $0.713 \pm 0.120 \text{ g/cm}^2$, respectively; for modified Sharp score, 181.1 ± 91.3 vs 100.5 ± 71.5 and 103.9 ± 74.5 , respectively).

Thus, irrespective of patients' age, increasing disease duration was associated with increased modified Sharp score, number of patients with osteoporosis and decreased BMD in all examined skeletal regions.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, bone mineral density, bone erosions



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

▪ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ▪ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ▪ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ▪ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ▪ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ▪ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ▪ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ▪ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ▪ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ▪ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ▪ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ▪ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догопитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XV выпуск)*

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и проч.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52. Секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН

Факторы, определяющие риск возникновения переломов у больных ревматоидным артритом*

М.М. Подворотова, И.С. Дыдыкина, Е.А. Таскина, Л.И. Алексеева, Е.Л. Насонов

Адрес для переписки: Марина Михайловна Подворотова, ink032@mail.ru

Переломы костей скелета у больных ревматоидным артритом возникают в 1,5–2 раза чаще, чем в популяции, являются одной из причин снижения качества жизни, инвалидизации и смерти больных. В настоящем исследовании, включавшем 254 женщины с ревматоидным артритом (диагноз был установлен по критериям Американской коллегии ревматологов) в возрасте от 18 до 85 лет, с давностью заболевания от полугода до 42 лет, сравнивали группу пациенток с переломами и без переломов в анамнезе с целью идентификации факторов рисков переломов при РА. Переломы в анамнезе ассоциировались с приемом глюкокортикостероидов (ГКС), более высокой кумулятивной дозой и более длительным приемом ГКС. Также отмечено, что в группе пациенток с переломами показатели минеральной плотности кости (МПК) были ниже во всех исследуемых участках скелета. На основании проведенного сравнения наиболее вероятными факторами риска переломов у больных ревматоидным артритом являются возраст, длительный прием ГКС в высоких дозах, низкие значения МПК, тяжелое течение ревматоидного артрита и его осложнения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, переломы, факторы риска

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное аутоиммунное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. В мире этим заболеванием страдают от 0,5 до 1% людей [1].

Среди наиболее частых социально значимых, жизнеугрожающих осложнений течения и терапии РА рассматриваются сердечно-сосудистые катастрофы, тяжелые инфекции, амилоидоз и переломы различных локализаций, которые, по данным зарубежных авторов, у больных РА возникают в 1,5–2 раза чаще, чем в популя-

ции. Что касается перелома шейки бедра (ШБ), наиболее опасного перелома в отношении дальнейшего прогноза для жизни и трудоспособности, его относительный риск (ОР) достигает 2,1 [2]. По данным финских авторов, этот показатель еще выше – 3,26 [3]. Не менее значимыми причинами снижения качества жизни и инвалидизации являются деформации и переломы позвонков. У больных РА они случаются в 2–4 раза чаще, чем в популяции [4–6].

К наиболее значимым факторам риска переломов у больных РА относятся: снижение минеральной плотности кости (МПК), прием и кумулятивная доза глюкокортикостероидов (ГКС), менопауза, низкий индекс массы тела (ИМТ), склонность к падениям. Однако наибольший интерес представляет вклад самого заболевания и его течения, хронического воспаления и концентрации провоспалительных цитокинов в моделирование и ремоделирование костной ткани, в увеличение риска переломов у больных РА.

Как известно, периартикулярный остеопороз – наиболее ранний признак изменений в костной ткани при РА. Генерализованный остеопороз присоединяется позже. Установлено, что в патогенезе вторичного остеопороза

* Статья подготовлена при активном участии Т.А. Раскиной, М.А. Королевой, А.А. Мурадянц, Е.С. Жугровой, А.А. Синенко, Д.В. Пешехонова, А.Э. Сизикова, Н.А. Ильиной, П.С. Дыдыкиной, Е.В. Петровой, В.Н. Сорочкой, Т.Ю. Большаковой, Е.В. Капустиной, И.Б. Виноградовой, А.В. Смирнова.



и эрозивно-деструктивных изменений в суставах при РА ключевую роль играют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 6, 1 и др.). Провоспалительные цитокины способны связываться с рецепторами на поверхности остеокластов и запускать процессы костной резорбции. Из-за дисбаланса между костеобразованием и костной резорбцией нарушается минерализация, изменяется структура и микроархитектоника костной ткани, уменьшается плотность кости. Это приводит к возникновению остеопороза, снижению прочности кости, а в конечном итоге – к переломам.

В ряде зарубежных исследований были проанализированы возможные факторы риска (ФР) переломов у больных РА. В некоторых работах использовали небольшие выборки, что повлияло на репрезентативность полученных результатов [7, 8]. В одних исследованиях изучались конкретные локализации переломов (только вертебральные [1, 4, 7, 9] или, напротив, вневертебральные [3, 10]), в других – круг анализируемых потенциальных факторов риска был слишком мал и многие важные характеристики РА или терапии ГКС не рассматривались [11]. Таким образом, вопросы, у каких больных РА имеется максимальный риск переломов, кому из них в первую очередь назначать профилактические или лечебные мероприятия и на каком этапе, остаются нерешенными.

Цель исследования – охарактеризовать группы больных РА с переломами и без переломов в анамнезе для дальнейшего выделения возможных факторов риска переломов.

Материалы и методы исследования

Данная работа представляет собой фрагмент многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», проведенной в 2010–2011 г. и включавшей мужчин и женщин

в возрасте 18 лет и старше с достоверным диагнозом «ревматоидный артрит» в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) 1987 г., с исходной денситометрической оценкой МПК и возможностью динамического наблюдения на протяжении не менее 3 лет. Для настоящего исследования были отобраны 254 женщины в возрасте от 18 до 85 лет с давностью заболевания от полугода до 42 лет. На всех больных были заполнены специально разработанные тематические карты, данные внесены в таблицу Excel для дальнейшей статистической обработки. Сведения о больных включали результаты опроса, оценку коморбидных состояний, осмотр, анализы крови (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), тест на С-реактивный белок (СРБ), гемоглобин, общепринятые биохимические показатели), оценку активности заболевания (DAS28 – disease activity score) и опросник для оценки состояния здоровья (HAQ – Health Assessment Questionnaire). Пациенткам была выполнена рентгенография кистей и стоп, грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Подсчет общего числа эрозий и сужений суставных щелей по методу Sharp проведен у 108 больных, оценка индекса деформаций по методу Genant – у 173 больных в возрасте от 18 до 65 лет. МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) определена у 198 больных, в проксимальном отделе бедренной кости – у 184, в костях предплечья (средняя треть лучевой кости) – у 134 с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA) на аппарате Hologic QDR1000. У женщин в постменопаузальном периоде диагноз остеопороза был установлен по T-критерию $\leq -2,5$ стандартных отклонения (СО) от пика костной массы, у женщин с сохраненным менструальным циклом – по Z-критерию $\leq -2,5$ СО

в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии 2007 г. [12]. Значения МПК от -1 до -2,5 СО по T- или Z-критерию у женщин после/до менопаузы соответственно свидетельствовали об остеопении.

Были проанализированы данные анамнеза: характер перелома (низкоэнергетический или полученный в результате травмы при падении с высоты собственного роста), возраст больных на момент возникновения перелома, возникновение перелома до/после наступления РА, менопаузы, количество и локализация переломов. Сведения о переломах подтверждены медицинской документацией или рентгенограммами.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel, Biostatistics Version 4.03, Statistic 6.

Результаты

254 больных РА были разделены на две группы. В 1-ю группу вошла 101 (39,8%) пациентка с низкоэнергетическими переломами в анамнезе, во 2-ю группу – 153 (60,2%) пациентки без переломов. Основные характеристики больных каждой группы представлены в табл. 1.

Средний возраст пациенток 1-й группы составил $59,8 \pm 11,8$ года, 2-й группы – $56,1 \pm 11,4$ года ($p < 0,05$). Антропометрические характеристики, такие как рост, вес, ИМТ, окружность талии и бедер, в обеих группах были сопоставимы. У 89 (88,1%) и 119 (77,8%) больных 1-й и 2-й группы соответственно на момент обследования наступила менопауза ($p < 0,05$). Длительность менопаузы и средний возраст больных при ее наступлении в группах не различался. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, однако продолжительность болезни у больных с переломами была существенно выше ($15,5 \pm 9,7$ года), чем у пациенток без переломов ($11,5 \pm 7,8$ года) ($p < 0,001$). В 1-й группе у большинства (61,6%) пациенток длительность болезни пре-



Таблица 1. Антропометрическая и клинико-рентгенологическая характеристика включенных в исследование пациенток с ревматоидным артритом: группы с переломами и без переломов в анамнезе

Показатель	1-я группа (с переломами), n = 101 (39,8%)	2-я группа (без переломов), n = 153 (60,2%)
Возраст, лет	18–85 (59,8 ± 11,8)*	25–81 (56,1 ± 11,4)
Рост, см	143–180 (160,3 ± 9,6)	146–181 (162,1 ± 9,5)
Вес, кг	43–118 (66,9 ± 13,4)	45–108 (68,5 ± 13,3)
ИМТ, кг/м ²	16,5–50,4 (26,1 ± 5,2)	15,0–40,2 (26,0 ± 4,8)
Менопауза, n (%)	89 (88,1)*	119 (77,8)
Длительность менопаузы, лет	2–45 (13 ± 8,3)	1–35 (11,5 ± 8,2)
Длительность РА, лет	3–42 (15,5 ± 9,7)*	0,5–36 (11,5 ± 7,8)
Длительность РА > 10 лет, n (%)	61 (61,6)*	68 (45)
Стадии РА, n (%)		
I	1 (1,1)	8 (5,8)
II	21 (22,8)	45 (32,6)
III	34 (37,)	50 (36,2)
IV	36 (39,1)*	35 (25,4)
DAS28	1,6–7,9 (4,7 ± 1,2)	1,6–7,5 (4,7 ± 1,2)
HAQ	0–3 (1,72 ± 0,755)*	0–3 (1,431 ± 0,806)
< 1	10 (11,6)*	34 (29,1)
1–2	42 (48,9)	54 (46,1)
> 2	34 (39,5)*	29 (24,8)
Подсчет костных эрозий (по Sharp)	0–188 (49,3 ± 49,6)	0–210 (32,1 ± 43)
Подсчет сужений суставных щелей (по Sharp)	10–163 (96,1 ± 36,9)	25–158 (92,4 ± 34,3)
Общий показатель Sharp	10–340 (145,2 ± 81,4)	25–359 (124,5 ± 71,4)
Прием ГКС > 3 месяцев в анамнезе, n (%)	79 (78,2)*	102 (66,7)
Кумулятивная доза ГКС, г	0,125–126 (19,036 ± 18,724)*	0,180–79,2 (13,999 ± 13,769)
Длительность приема ГКС, месяцы	1–420 (84,4 ± 67,0)*	1–264 (63,8 ± 55,2)
Амилоидоз, n (%)	6 (5,9)*	2 (1,3)
Остеонекроз, n (%)	31 (30,7)*	20 (13,1)
Внесуставные проявления, n (%)	58 (59,8)*	58 (39,5)
Сопутствующие заболевания, чел. (%):		
■ артериальная гипертензия	85 (84,2)*	108 (70,6)
■ тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта	71 (70,3)*	86 (56,2)
■ заболевания легких	37 (36,6)*	32 (20,9)
■ сахарный диабет	27 (26,7)	28 (18,3)
	5 (4,9)	8 (5,2)

* Различия между группами статистически достоверны (p < 0,05).

высила 10 лет. Во 2-й группе таких пациенток было меньше – 45%. Больше половины больных обеих групп имели III или IV рентгенологическую стадию РА по Штейнбрökerу. При этом IV стадия РА встречалась достоверно чаще в группе больных с переломами (p < 0,05). Общий подсчет числа эрозий и сужений суставных щелей по Sharp в группах

с переломами и без переломов статистически не различался (p > 0,05). Различий в оценке степени активности заболевания по показателю DAS28 между группами не выявлено. В обеих группах на момент исследования преобладали больные с умеренной степенью активности. Среднее значение показателя HAQ оказалось выше

в группе больных с переломами – 1,720 ± 0,755 vs 1,431 ± 0,806 (p < 0,05). Значение показателя HAQ > 2 баллов имели 39,5 и 24,8% женщин 1-й и 2-й группы соответственно (p < 0,05). Низкие значения HAQ (< 1 балла), напротив, достоверно чаще (p < 0,01) встречались среди больных 2-й группы (29,1%) по сравнению с больными 1-й группы (11,6%).

Внесуставные проявления РА отмечались у 58 (59,8%) пациенток с переломами и у 58 (39,5%) пациенток без переломов (p < 0,01). Количество обострений суставного синдрома в течение предшествовавшего года было сопоставимым в обеих группах.

Больных, получавших терапию ГКС свыше 3 месяцев, было достоверно больше в 1-й группе (78,2 vs 66,7%, p < 0,05), кумулятивная доза ГКС также была достоверно выше – 19,037 ± 18,724 vs 13,999 ± 13,769 г (p < 0,05). Продолжительность ГКС-терапии составила 84,4 ± 67 vs 63,8 ± 55,2 месяца (p < 0,01). При этом начальная и среднесуточная дозы ГКС, возраст больных на момент начала ГКС-терапии, процент пациенток с назначением препаратов до/после наступления менопаузы были сопоставимы.

Что касается терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), на момент обследования в 1-й группе меньшее количество больных получали БПВП (80,2 vs 89,5%, p < 0,05). При этом средняя продолжительность терапии БПВП между группами не различалась. Пациенток, получавших в анамнезе терапию генно-инженерными биологическими препаратами, было немного – 49 человек. Их количество в группах было сопоставимым. Особое внимание уделялось анализу показателей МПК (табл. 2). Так, остеопороз в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), по данным рентгеновской денситометрии, был установлен у 42,7% больных 1-й группы и у 26,5% больных 2-й группы (p < 0,05), остеопения – у 42,7 и 43,6% (p > 0,05) соответственно. Остеопороз



в ШБ также достоверно чаще наблюдали у больных с переломами в анамнезе по сравнению с пациентами без переломов (39,4 vs 24,1%, $p < 0,05$). Частота остеопении была сопоставима в 1-й и 2-й группе – 46,5 и 50% ($p > 0,05$) соответственно. В костях предплечья остеопороз диагностирован у 67,3% женщин в группе с переломами и у 41% – в группе без переломов ($p < 0,05$).

Мы сопоставили в группах частоту осложнений РА (амилоидоз и остеонекроз) и сопутствующих заболеваний (гипотиреоз, артериальная гипертония, сахарный диабет, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, хронические obstructивные заболевания легких), негативное влияние которых на состояние костной ткани подтверждено данными литературы. Сопутствующие заболевания были выявлены у 85 (84,2%) больных 1-й группы и у 108 (70,6%) пациенток 2-й группы ($p < 0,05$). Артериальной гипертонией страдали 71 (70,3%) и 86 (56,2%) больных 1-й и 2-й группы соответственно ($p < 0,05$). Однако количество больных, постоянно принимавших антигипертензивные и мочегонные препараты, оказалось сопоставимым. Сердечно-сосудистые катастрофы (инсульт головного мозга, инфаркт миокарда) в анамнезе с равной частотой встречались в группах с переломами и без таковых: 10 случаев в 1-й группе vs 8 случаев во 2-й. При этом амилоидоз достоверно чаще выявляли у больных с переломами – 6 (5,9%) vs 2 (1,3%) случаев в группе без переломов ($p < 0,05$) (диагноз подтвержден биопсией). В 1-й группе было значительно больше больных с остеонекрозом определенной локализации – 31 (30,7%) vs 20 (13,1%) и после эндопротезирования – 19,8 vs 5,9% ($p < 0,001$).

При анализе возраста больных на момент возникновения первого низкоэнергетического перелома, его характера и локализации, связи с РА, приемом ГКС и менопаузой выяснилось, что

Таблица 2. Сравнительная частота выявления остеопороза по показателю МПК в различных отделах скелета в группах больных ревматоидным артритом с переломами и без переломов в анамнезе*

Группы пациенток с ревматоидным артритом	Количество пациенток с остеопорозом по показателю МПК в разных отделах скелета, абс. (%)		
	L1-L4	шейка бедра	предплечье
1-я группа (с переломами), n (%)	n = 82	n = 71	n = 52
	35 (42,7)**	28 (39,4)**	35 (67,3)**
2-я группа (без переломов), n (%)	n = 17	n = 112	n = 78
	31 (26,5)	27 (24,1)	32 (41)

* В качестве критерия остеопороза использовано значение T- или Z-критерия $< -2,5$.

** Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

у 45 (44,5%) женщин перелом возник до начала РА в возрасте $26,5 \pm 16$ лет, у 56 (55,5%) – после начала заболевания. Средний возраст на момент перелома составлял $51,6 \pm 13,7$ года (рисунок). У 46 (46,5%) больных переломы возникли после наступления менопаузы, у 53 (53,5%) – до наступления. У 50 пациенток из 101 в анамнезе было более одного случая низкоэнергетического перелома. Всего установлено 178 случаев переломов. Наиболее частыми локализациями переломов оказались кости предплечья – 32 (18%) случая – и кости голени – 24 (13,5%) случая. Переломы позвонков (в том числе деформации с индексом по Genant $< 0,80$, выявленные при рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции) имели 19 (18,8%) женщин. У 10 (9,9%) больных в анамнезе были переломы проксимального отдела бедренной кости; шести из них проведено эндопротезирование тазобедренного сустава. Средний возраст на момент перелома шейки бедра составлял $50,5 \pm 16$ лет (табл. 3).

Мы выделили подгруппу больных ($n = 20$) с переломами, дебют заболевания у которых приходился на возраст от 16 до 30 лет (в период моделирования костной ткани и формирования пика костной массы). Средний возраст на момент возникновения первого перелома у этих пациенток составил $32,3 \pm 17$ лет. У 9 (45%) больных в подгруппе было более одного перелома, всего отмечено 37 слу-

чаев переломов, или 20,8% всех проанализированных переломов. На переломы предплечья пришлось 7 (21,9%) случаев в группе с дебютом РА от 16 до 30 лет, переломы голени – 4 (16,7%), переломы позвонков – 5 (26,3%), переломы бедра – 4 (40%) случая.

Обсуждение

Из 254 больных РА, включенных в исследование, более трети (39,8%) имели в анамнезе низкоэнергетические переломы. Согласно результатам анализа, полученным в ходе данного исследования, переломы ассоциировались с возрастом ($59,8 \pm 11,8$ года), наступлением менопаузы, большей длительностью РА, в том числе свыше 10 лет. Также для больных с низкоэнергетическими переломами были характерны более частая терапия ГКС свыше 3 месяцев, длительный прием

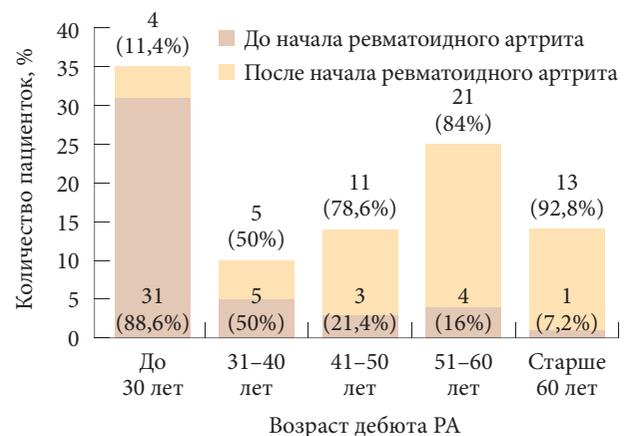


Рисунок. Возникновение первого перелома у больных ревматоидным артритом в зависимости от возраста возникновения перелома и наступления заболевания



Таблица 3. Характеристика больных с переломом шейки бедренной кости

Количество больных, чел.	10
Возраст на момент перелома, лет	50,5 ± 16
Возраст на момент установления ревматоидного артрита, лет	39,4 ± 18,6
ИМТ, кг/м ²	16,5 ± 32
Терапия ГКС	100%
Остеонекроз	70%

ГКС (в среднем 84,4 ± 67 месяцев) и кумулятивная доза в среднем 19,037 ± 18,724 г. У таких больных чаще отмечались внесуставные проявления, осложнения РА (амилоидоз и остеонекроз). Не вызвала сомнений связь между возникновением переломов и низкой МПК. В отличном по дизайну исследовании S.Y. Kim, в котором ФР переломов определялись путем сопоставления больных РА и пациентов без РА, авторы установили, что высокому риску остеопоротических переломов подвержены лица в возрасте 65–74 лет (относительный риск (ОР) 2,18 для больных РА по сравнению с пациентками без РА). Однако наибольшее значение, по результатам данного исследования, имели предшествующие переломы (ОР 5,97, 95% доверительный интервал (ДИ) 5,29–6,75) и женский пол (ОР 1,89, 95% ДИ 1,73–2,07). Прием пероральных ГКС в анамнезе также имел значение (ОР 1,15, 95% ДИ 1,03–1,27). Авторами не отмечено существенного влияния снижения МПК на риск возникновения переломов у больных РА [13].

В самой масштабной по количеству участников работе британских ученых проанализированы наиболее значимые факторы риска переломов у больных РА и пациентов группы контроля. Показано, что больные РА имели повышенный риск переломов, особенно переломов бедра и позвонков. Наибольшее влияние на вероятность возникновения переломов (в частности, переломов бедра) оказали, по мнению авторов, длительность РА свыше 10 лет, низкий ИМТ, а также прием ГКС. Исследователи отметили,

что риск переломов у больных РА оставался высоким даже при исключении при расчетах лиц, когда-либо принимавших ГКС: ОР составил 1,3 (95% ДИ 1,2–1,4) для остеопоротических переломов и 1,7 (95% ДИ 1,5–2) для переломов бедра. Как отметили сами авторы, незначительная роль ГКС в возникновении переломов, вероятно, связана с тем, что в данном исследовании лишь четверть больных РА принимали ГКС, что отражает ситуацию в Европе, но не в странах Нового Света (в том числе в США), где терапией ГКС охвачены до 75% больных РА [5]. В проспективном когортном исследовании японских ученых с участием 1733 женщин, больных РА, были определены наиболее значимые ФР переломов, в частности возраст старше 70 лет, высокие значения HAQ, низкий СРБ и переломы в анамнезе. О влиянии ограничения функциональных возможностей и снижения физической активности, которые в значительной мере отражаются при подсчете показателя HAQ, сообщалось неоднократно. В данном исследовании особенно высоко оценено значение данного показателя для риска возникновения переломов костей любой из анализируемых авторами локализаций [11]. В нашем исследовании группе больных РА с переломами в анамнезе также соответствовало высокое среднее значение HAQ.

При анализе показателей мы не получили статистически значимых различий и связи переломов с активностью РА по DAS28 и рентгенологической характеристикой заболевания по индексу Sharp на момент исследования. Субъективные оценки врача степени активности РА и функциональной недостаточности также не различались. В большинстве работ, посвященных изучению ФР переломов у больных РА, в которых выявлена связь между высокой активностью болезни и случаями переломов, помимо клинических параметров активности учитывали лабораторные

показатели (СРБ, СОЭ, ревматоидный фактор и др.) [1, 6]. Другой причиной таких результатов может быть особенность выборки больных для исследования (например, только госпитализированные в лечебно-профилактические учреждения больные, текущая активность заболевания большинства из которых была высокой). В нашем исследовании были использованы данные как амбулаторных, так и стационарных больных. Более чем у половины из них активность заболевания была умеренной. Следует отметить, что для оценки вклада воспалительной активности в риск возникновения переломов необходимо наблюдать больных в динамике с анализом эффективности антиревматической терапии и приверженности лечению. Нельзя не сказать и о связи между низкими показателями МПК во всех анализируемых областях и переломами у наших больных. Как известно, характеристика костной ткани (масса, плотность, архитектура, степень минерализации и др.) – показатель прочности кости, а остеопороз – чрезвычайно значимый ФР возникновения переломов у больных РА. Негативная роль снижения МПК неоднократно подтверждена в зарубежных исследованиях ФР переломов [1, 10, 14, 15]. Казалось бы, связь между остеопорозом и риском возникновения переломов не должна вызывать сомнений: лица с низкой костной массой подвержены большему риску переломов [16]. Тем не менее, по литературным данным, этот вопрос остается спорным [4, 8, 17] и требует дальнейшего изучения. РА является фактором, способствующим потере МПК, заболеванием, увеличивающим риск развития остеопороза (уровень доказательности А) [18].

Таким образом, нами получены и проанализированы сведения о больных РА с переломами и без таковых в анамнезе, включающие антропометрические, клинико-рентгенологические характеристики и результаты денси-



тометрии. Представлены данные о случаях низкоэнергетических переломов в анамнезе у больных РА и предварительные результаты сравнительного анализа ФР в группах больных с переломами и без таковых. Более детальный (корреляционный и дискриминантный) последующий анализ позволит установить вклад каждого фактора и определить индивидуальный прогноз развития переломов у больных РА, разработать тактику лечебно-профилактических мероприятий. ☺

Литература

1. El Maghraoui A., Rezqi A., Mounach A. et al. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment // *Rheum. (Oxford)*. 2010. Vol. 49. № 7. P. 1303–1310.
2. Cooper C., Coupland C., Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture // *Ann. Rheum. Dis.* 1995. Vol. 54. № 1. P. 49–52.
3. Huusko T.M., Korpela M., Karppi P. et al. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland // *Ann. Rheum. Dis.* 2001. Vol. 60. № 5. P. 521–522.
4. Spector T.D., Hall G.M., McCloskey E.V., Kanis J.A. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis // *BMJ*. 1993. Vol. 306. № 6877. P. 558.
5. Van Staa T.P., Geusens P., Bijlsma J.W. et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 10. P. 3104–3112.
6. Başkan B.M., Sivas F., Alemdaroğlu E. et al. Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 2007. Vol. 27. № 6. P. 579–584.
7. Курсевич В.В., Руденко Э.В., Филиппович Н.С., Стрельченко С.Н. Остеопоротические деформации и переломы позвоночника у больных ревматоидным артритом // *Новости лучевой диагностики*. 2002. № 1–2. С. 20–22.
8. Kay L.J., Holland T.M., Platt P.N. Stress fractures in rheumatoid arthritis: a case series and case-control study // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 12. P. 1690–1692.
9. Ørstavik R.E., Haugeberg G., Uhlig T. et al. Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 49. № 3. P. 355–360.
10. Ørstavik R.E., Haugeberg G., Uhlig T. et al. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 2. P. 177–182.
11. Furuya T., Kotake S., Inoue E. et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. № 2. P. 303–310.
12. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, © Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior 'Official Positions' publications.
13. Kim S.Y., Schneeweiss S., Liu J. et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. № 4. R154.
14. Michel B.A., Bloch D.A., Wolfe F., Fries J.F. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors // *J. Rheumatol.* 1993. Vol. 20. № 10. P. 1666–1669.
15. Arai K., Hanyu T., Sugitani H. et al. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study // *J. Bone Miner. Metab.* 2006. Vol. 24. № 2. P. 118–124.
16. Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 524 с.
17. Oh H.S., Park W., Kwon S.R. et al. Meta-analysis on the risk factors for fracture in patients with rheumatoid arthritis // *J. Korean Rheum. Assoc.* 2010. Vol. 17. № 1. P. 23–35.
18. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19. № 6. P. 893–899.

Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis

M.M. Podvorotova, I.S. Dydykina, Ye.A. Taskina, L.I. Alekseyeva, Ye.L. Nasonov

Federal State Budgetary Institution 'V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology' of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Marina Mikhaylovna Podvorotova, ink032@mail.ru

Patients with rheumatoid arthritis (RA) have 1.5–2-fold increased fracture risk compared to general population. In RA patients, fractures are associated with impaired quality of life and increased risk of disability and death. To identify risk factors for fractures in RA patients, we examined 254 women with RA (diagnosed according to the ACR criteria), aged from 18 to 85 years old, with disease duration from 0.5 to 42 years, with or without history of fractures. There was an association between anamnestic fractures and glucocorticosteroid (GCS) therapy, higher cumulative GCS dose, longer duration of GCS therapy. Patients who had had fractures were also characterized by decreased bone mineral density (BMD) in all examined skeletal regions. Age, long-term high-dose GCS therapy, decreased BMD, severe or complicated RA were found to be the most important risk factors for fractures in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, fractures, risk factors



ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Лечение острой боли

М.С. Елисеев

Адрес для переписки: Максим Сергеевич Елисеев, elicmax@rambler.ru

В статье изложены главные принципы лечения боли, рассмотрены преимущества и недостатки основных групп лекарственных средств, используемых для устранения острой боли, – опиоидов, анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов. Подчеркивается, что при выборе оптимальной медикаментозной терапии боли необходимо учитывать различия в механизмах действия, риск возникновения побочных эффектов и сравнительную эффективность лекарственных средств.

Ключевые слова: боль, острая боль, анальгетики, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты

Устранение боли часто является первостепенной задачей врача независимо от его специализации. Именно боль – наиболее распространенная причина обращений за медицинской помощью [1]. Врачам часто приходится сталкиваться с острой болью, связанной с каким-либо повреждающим действием и играющей сигнальную роль. Такая боль как бы оповещает о наличии повреждения, запуская в организме каскад ответных реакций, направленных на ограничение распространения и подавление действия повреждающих факторов. Ежегодно до 20% людей в развитых странах испытывают острую боль [2]. В ряде случаев она бывает интенсивной, что определяет необходимость ее максимально быстрого купирования, и, как правило, непродолжительной. Однако без адекватной и своевременной терапии длительная боль

может утратить связь с первопричиной и со временем перейти в хроническую, сохраняющуюся годами. Хроническая боль регистрируется реже острой. Часто такая боль сопровождает хронические заболевания, например ревматоидный артрит, остеоартрит, многие онкологические заболевания. Во многом именно от того, как контролируется боль, зависит ее исход. В аналогичных ситуациях исход может быть разным – от полного устранения боли в кратчайшие сроки до формирования хронической боли. Не случайно важность адекватного купирования боли была подчеркнута Американским обществом боли (American Pain Society), назвавшим боль «пятой из жизненно важных функций» [3].

Боли могут сопутствовать серьезные психологические проблемы, такие как тревога, депрессия, нарушение сна. Кроме того, учи-

тывая немаловажные социальные аспекты боли, ее не следует рассматривать только как проблему больного, которую должен решить врач. Лечение боли дорого обходится и работодателям. Например, в США ежегодные экономические затраты, связанные с болью, составляют порядка 80 млрд долларов, и каждый год около 50 млн рабочих дней теряются из-за боли [4].

Цели терапии острой и хронической боли различны. Очевидно, что при острой боли необходимо обеспечить быстрое эффективное обезболивание и лечение, направленное на устранение ее причины [5]. При хронической боли, обычно связанной с хроническими заболеваниями, необходимо поддерживать состояние, при котором боль будет временно устранена или максимально уменьшена [6].

В настоящее время лечение ноцицептивной боли (наиболее распространенный тип боли, связанный с любым повреждающим действием (механическая травма, воспаление, оперативное вмешательство, термический или электрический ожог и т.д.), вызывающим раздражение болевых рецепторов) проводится по схеме, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Казалось бы, алгоритм максимально прост. На первой ступени назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или ненаркотические



анальгетики (парацетамол). При их недостаточной эффективности к терапии добавляют слабые опиоидные анальгетики (вторая ступень), а при сохранении боли в этом случае (на третьей ступени) – сильные. В зависимости от причин, вызывающих боль, для усиления анальгетического действия и уменьшения потребности в наркотических анальгетиках дополнительно могут использоваться и другие группы препаратов. Тем не менее в основе лечения боли, как правило, лежит назначение именно препаратов из описанных выше групп. Очевидно, что для проведения адекватной терапии боли необходимы определенные знания, соответствующая подготовка медицинских работников. Это особенно важно при индивидуальном подходе к выбору эффективных анальгетиков – для минимизации риска побочных явлений. В реальности же только один из четырех больных в послеоперационном периоде получает адекватную анальгезию, а около 40% больных с умеренной или сильной болью не достигают ее адекватного уменьшения [1, 7]. Между тем следует отметить, что сегодня в распоряжении врачей имеется большой арсенал обезболивающих средств.

Опиоиды

Опиоиды, производные алкалоидов, извлеченных из сока незрелого *papaver somniferum* (мак), и их синтетические производные, часто рассматриваются как эталон в лечении боли. В связи с этим при исследовании эффективности других препаратов, назначаемых с целью анальгезии, их часто сравнивают именно с опиоидами. Активация опиоидных рецепторов приводит к ингибированию синаптической нейротрансмиссии в центральной (ЦНС) и периферической нервной системе (ПНС). Опиоиды связываются с рецепторами и повышают нейротрансмиссию нескольких основных классов опиоидных рецепторов. Физиологические эффекты опиоидов опосредуются

в основном образом через мю- и каппа-рецепторы в ЦНС и ПНС. В результате взаимодействия опиоидов с мю-рецепторами возникают такие эффекты, как обезболивание, эйфория, угнетение дыхания и миоз; с каппа-рецепторами – обезболивание, миоз, угнетение дыхания и седативный эффект. Два других опиоидных рецептора (сигма и дельта) обуславливают эффекты некоторых опиатов: сигма-рецепторы – развитие дисфории, галлюцинаций, психотических реакций; дельта-рецепторы – эйфории, обезболивания и судорог. Опиаты уменьшают ощущение боли, не устраняя и не снижая болевую стимуляцию. Однако, вызывая эйфорию, опиоидные агонисты снижают чувствительность к экзогенным стимулам.

В России ведется строжайший контроль за назначением опиоидов, в связи с чем их применение в клинической практике сведено к минимуму и в основном ограничено назначением пациентам в послеоперационном периоде и онкологическим больным. С одной стороны, это уменьшает наши возможности в выборе, с другой, если опираться на опыт стран, где широко используются опиоиды, позволяет избежать осложнений, связанных с их назначением. Во многих странах мира использование этих средств прогрессивно увеличивается. Так, в США за последние 20 лет (с 1993 по 2012 г.) производство морфина возросло более чем в 4 раза, а оксикодона – более чем в 40 раз (!) [8]. При этом Федеральное агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) всерьез обеспокоено участвовавшими сообщениями о нехватке наркотических анальгетиков. Проведенное в США исследование, посвященное боли в пояснице, показало, что общее использование опиоидов для лечения этой боли возросло с 11,6% в 1996 г. до 12,6% в 1999 г. [9]. Лечение опиоидной

зависимости крайне дорогое (в США это десятки миллиардов долларов ежегодно, что во много раз превышает стоимость лечения больных без такой зависимости). Кроме того, применение подобных средств связано с риском смертельных осложнений (в США число смертей, связанных с применением опиоидов, приближается к 20 тыс. и непрерывно растет) [10]. По оценкам А. Casati и соавт., в Канаде 1,3% населения злоупотребляют опиоидами рецептурного отпуска. Данная проблема актуальна и для европейских стран – Франции, Италии, Литвы и Польши [11]. В настоящее время 8,7% американцев в возрасте старше 12 лет – активные потребители наркотических препаратов, и на фоне снижения, например, числа пользователей героина в последние годы он вытесняется именно опиоидами рецептурного ряда, потребителей которого становится больше год от года [12–15]. Одна из основных причин популярности опиоидов – быстрота эффекта, что позволяет с успехом применять их именно при острой боли. Как правило, пик эффекта достигается через 10 минут при внутривенном введении, через 10–15 минут при интраназальном применении (буторфанол, героин), через 30–45 минут при внутримышечном введении, через 90 минут при пероральном приеме и через 2–4 часа после кожного применения (фентанил). При этом устойчивое мнение об эффективности наркотических анальгетиков при хронической неонкологической боли не находит научных доказательств, а медицинский персонал зачастую не обладает должными навыками контроля за больными, получающими такое лечение [13–16]. Большинство опиоидов метаболизируется путем печеночной конъюгации до неактивных соединений, которые легко выводятся с мочой. Однако опиоиды оказывают пролонгированное действие у пациентов с заболеваниями печени, например с циррозом, что приводит к накоплению

Ревматология



препарата в организме и опиоидной токсичности. Токсическому действию препаратов может способствовать и нарушение функции почек. В связи с этим, помимо тщательного сбора анамнеза, направленного на выявление возможных причин, способных усиливать риски, связанные с назначением опиоидных препаратов (в частности, потребление алкоголя), необходим строжайший динамический мониторинг больных.

Ненаркотические анальгетики

Парацетамол – ненаркотический анальгетик, производный анилина, один из наиболее часто применяемых в мире препаратов у больных с острой болью, используется в медицинской практике уже более 100 лет. Тем не менее причины анальгетического действия парацетамола стали понятны совсем недавно. Вероятно, они связаны прежде всего с непрямой активацией каннабиноидных рецепторов СВ₁ в головном мозге и ганглиях задних корешков [17, 18].

Противовоспалительные свойства парацетамола не столь сильны, как НПВП, что, с одной стороны, ограничивает его применение у лиц с воспалительными заболеваниями, с другой – определяет низкий риск ряда побочных эффектов, характерных для НПВП (со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы). Кроме того, НПВП в отличие от опиоидов не угнетают дыхательный центр. Парацетамол уступает НПВП и по анальгетическому эффекту [19]. Таким образом, парацетамол является препаратом выбора для лечения только слабой боли, причем невоспалительной, особенно у больных, склонных к заболеваниям ЖКТ, принимающих салицилаты и/или антикоагулянты, или при коагулопатиях. Анальгетическая эффективность парацетамола эквивалентна таковой аспирина, а необходимые для достижения анальгезии плазменные концентрации выше

тех, которые требуются для жаропонижающего эффекта [20]. Максимальный эффект у взрослых достигается при приеме 1000 мг парацетамола, и последующее увеличение дозы не усиливает анальгезию, но повышает токсичность препарата [21]. При этом период полувыведения у парацетамола очень мал – 1–3 часа, а длительность анальгетического действия всего 3–4 часа, что определяет необходимость его приема несколько раз в день. Однако терапевтическое окно у препарата очень узкое, и небольшая передозировка может оказать тяжелое побочное действие, обусловленное, как правило, гепатотоксичностью. Парацетамол метаболизируется в основном в печени путем конъюгации с глюкурономидом, сульфатом и окисления при участии смешанных оксидаз печени и цитохрома Р450. Гидроксилированный метаболит парацетамола N-ацетил-р-бензохинонимин, образующийся в небольших количествах в печени и почках (обычно детоксицируется путем связывания с глутатионом), способен накапливаться при передозировке парацетамола и вызывать повреждение тканей. В странах, где парацетамол применяется наиболее широко (например, в Великобритании, США, некоторых странах Европы), он занимает ведущее место среди причин смерти, связанной с передозировкой лекарственных средств [22–24]. Так, в Великобритании почти каждый второй случай передозировки лекарственных препаратов связан именно с приемом парацетамола. Ежегодно регистрируется 100–200 смертельных исходов от вызываемых им осложнений [25]. Следует подчеркнуть, что значение имеет не длительность приема, а разовая доза.

Особенно часто тяжелые нарушения со стороны печени развиваются при неоднократном использовании парацетамола в дозах, превышающих допустимые [26]. Риск поражения печени при применении парацетамола многократно возрастает при приеме алкоголя,

недостатке глутатиона любого генеза, одновременном приеме ряда лекарственных средств, метаболизируемых с участием ферментов цитохрома Р450 (карбамазепин, барбитураты и др.). В этих случаях для поражения печени может быть достаточно даже минимальных доз препарата. Кроме того, длительное применение может способствовать привыканию к парацетамолу, а его отмена – спровоцировать развитие абстинентного синдрома.

Нестероидные противовоспалительные препараты

В большинстве стран не анальгетики и не опиоиды, а НПВП – наиболее часто используемые средства для лечения боли. В Европе с этой целью НПВП применяются почти в 3 раза чаще, чем парацетамол, и более чем в 2 раза чаще, чем опиоидные анальгетики [27], а в России – чаще, чем все остальные препараты вместе взятые [28]. Действительно, именно НПВП обычно позволяют достигать основной цели лечения как острой, так и хронической боли.

При назначении терапии НПВП основной вопрос – выбор конкретного препарата. Если для лечения хронической боли существенной разницы в выраженности клинического эффекта между отдельными препаратами (в том числе в различной степени влияющими на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и 2 (ЦОГ-2) – ферменты, ингибирование которых лежит в основе действия НПВП), нет, то далеко не все НПВП зарегистрированы и рекомендованы для лечения острой боли и заболеваний, для которых она характерна (например, при подагре, зубной боли, боли в нижней части спины). Так, для лечения острой боли на первый план при выборе препарата, в частности НПВП, выходят особенности фармакокинетики и фармакодинамики, что позволяет оптимизировать скорость развития и длительность эффекта [29]. Совершенно очевидно, что при острой боли применение



препаратов, пик действия которых достигается, например, через 5–6 часов после приема, нерационально, как и в случае, когда анальгетический эффект сохраняется в течение слишком короткого периода.

Известны данные метаанализа, включавшего плацебоконтролируемые исследования отдельных НПВП, применяемых при острой послеоперационной боли (диклофенак, аспирин, флурбипрофен, дифлунизал, фенпрофен, ибупрофен, пироксикам, напроксен, декскетопрофен, этодолак, лорноксикам, коксибы – эторикокиб, рофекокиб, люмиракокиб, целекокиб), анальгетиков (парацетамол, метамизол), а также опиоидов (кодеин, кодеин в комбинации с парацетамолом; оксикодон в комбинации с парацетамолом; декстропропиксифен (препарат, схожий с метадонем) с парацетамолом) в разных дозах (рис. 1) [30]. В качестве основного критерия оценки сравнительной эффективности рассчитывалось минимальное число больных, которых следовало пролечить для достижения цели терапии (снижение интенсивности боли на 50% после приема препарата как минимум на 4–6 часов) у одного больного. Наилучший терапевтический результат был получен у больных, принимавших эторикокиб. Эффект препарата был сопоставим с действием комбинации ок-

сикодона и парацетамола. На последнем месте оказался другой опиоид – кодеин, немного лучше был эффект парацетамола. Другая часть анализа отражала длительность эффекта – среднее время, которое требовалось для повторного применения препаратов. И здесь первые позиции заняли НПВП – эторикокиб, при приеме которого 50%-ное снижение боли сохранялось в течение 20 часов, и кетопрофен.

Последний метаанализ, включавший 7 плацебоконтролируемых исследований, показал, что применение эторикокиба в дозе 120 мг/сут в 66% случаев уменьшало интенсивность боли более чем на 50% у 2/3 больных с острой болью. При этом частота нежелательных явлений при приеме препарата не отличалась от таковой при приеме плацебо [31]. Интересно, что при длительном приеме препаратов различия в эффективности могут нивелироваться, а различия в частоте развития побочных эффектов, напротив, нарастать. Показательны сравнительные исследования действия НПВП у больных подагрой, приступ которой характеризуется максимальной интенсивностью боли. Сравнили два препарата – неселективный по отношению к ЦОГ-2 (индометацин, 150 мг/сут) и селективный (эторикокиб, 120 мг/сут). Оказалось, что эторикокиб намного чаще способствовал купи-



Рис. 1. Время, требуемое для повторного приема препарата при лечении острой боли

рованию боли в течение первых 4 часов после приема. И хотя впоследствии различия в эффективности сравниваемых препаратов нивелировались, частота побочных эффектов к 8-му дню терапии у больных, принимавших индометацин, была в 2 раза выше, чем в группе лечения эторикокибом (рис. 2) [32]. Аналогичные

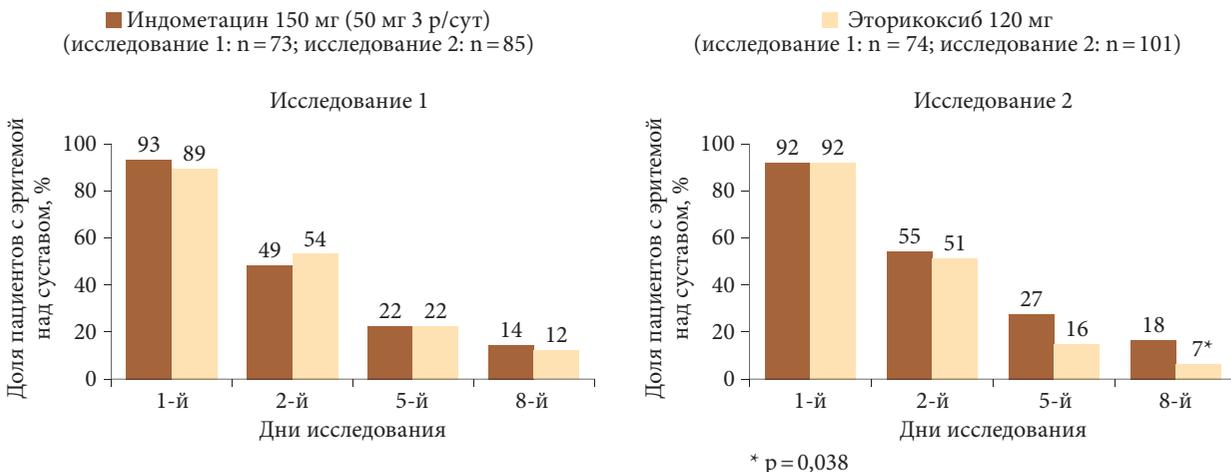


Рис. 2. Эффективность препарата Аркоксия в уменьшении эритемы над суставом при подагрическом артрите

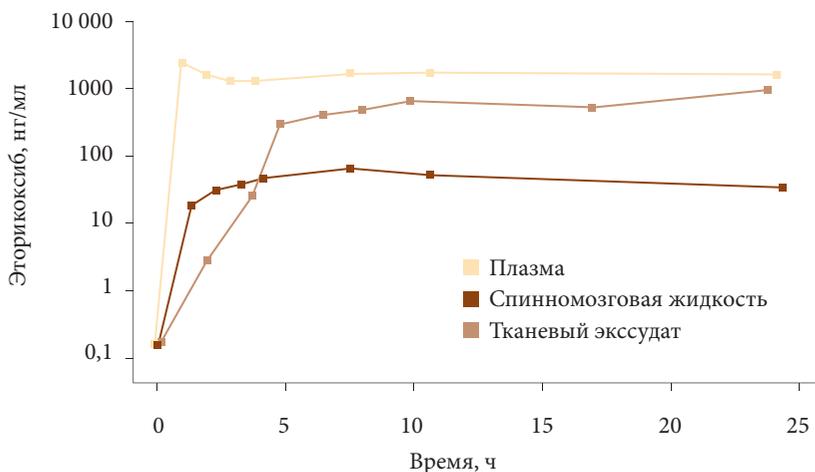


Рис. 3. Фармакокинетические параметры эторикоксиба после однократного приема

результаты получены и в другом исследовании: по сравнению с индометацином эторикоксиб в первые часы после приема уменьшал боль у большинства больных подагрой, а число отмен эторикоксиба из-за побочных эффектов к концу недельного курса было меньше [33]. Отличные результаты были получены и при назначении эторикоксиба больным с острым приступом подагры

в клинической практике. Причем препарат был эффективен и в случаях, когда предыдущая терапия другими препаратами оказалась неэффективной [34].

Столь мощное анальгетическое действие отдельных НПВП, возможно, связано с их способностью проникать в ликвор. Несколько лет назад было доказано, что после повреждения ткани происходит индукция

ЦОГ-2, в том числе в задних рогах спинного мозга, и простагландины участвуют в сенсibilизации нервной системы, приводя к аллодинии и гипералгезии. Это в некоторой степени объясняет, почему в ряде случаев проводимое лечение неэффективно, и является отличной перспективной мишенью при назначении терапии. Оказалось, что возможность разных НПВП проникать в спинномозговую жидкость различается во много раз и именно эторикоксиб имеет наибольший потенциал такого проникновения, благодаря чему его концентрация в спинномозговой жидкости намного выше, чем у других препаратов (рис. 3) [35]. В заключение отметим, что выбор оптимальной медикаментозной терапии боли не может быть обусловлен только личными предпочтениями врача или пациента. Такой выбор должен основываться на знаниях (хотя бы минимальных) о различиях в механизмах действия, рисках возникновения побочных эффектов, дозах и сравнительной эффективности лекарственных средств. ☺

Литература

1. Coda B.A., Bonica J.J. General considerations of acute pain // Bonica's management of pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 222–240.
2. Bonica J.J., Loeser J.D. History of pain concepts and therapies // Bonica's Management of Pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 3–16.
3. PAINMANAGEMENT/docs/TOOLKIT.pdf
4. Stewart W. et al. Presented at: World Congress on Pain; August 17–22, 2004; San Diego, California. Ortho-McNeil. Pain management survey. Available at: <http://www.orthomcneil.com>. Accessed: September 4, 2002.
5. Fields H.L., Martin J.B. Pain: pathophysiology and management // Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998. P. 53–58.
6. Marcus D. Tips for managing chronic pain. Implementing the latest guidelines // Postgrad. Med. 2003. Vol. 113. № 4. P. 49–60.
7. Phillips D.M. JCAHO pain management standards are unveiled. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations // JAMA. 2000. Vol. 284. № 4. P. 428–429.
8. http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2011/Part_FOUR_Complete_English-NAR-Report-2011.pdf
9. Luo X., Pietrobon R., Hey L. Patterns and trends in opioid use among individuals with back pain in the United States // Spine (Phila Pa 1976). 2004. Vol. 29. № 8. P. 884–890; discussion 891.
10. Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers – United States, 1999–2008 // MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2011. Vol. 60. № 43. P. 1487–1492.
11. Casati A., Sedefov R., Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature // Eur. Addict. Res. 2012. Vol. 18. № 5. P. 228–245.
12. Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings // <http://www.samhsa.gov/data/nsduh/2k11results/nsduhresults2011.pdf>
13. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S. et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: part I – evidence assessment // Pain Physician. 2012. Vol. 15. Suppl. 3. P. S1–S65.
14. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S. et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 – guidance // Pain Physician. 2012. Vol. 15. Suppl. 3. P. S67–S116.
15. Manchikanti L., Helm II S., Fellows B. et al. Opioid epidemic in the United States // Pain Physician. 2012. Vol. 15. Suppl. 3. P. ES9–ES38.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки скорости эффекта^{1,2*}

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты**
- Длительный обезболивающий эффект до **24 часов**



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острая боль после стоматологических операций	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

на правах рекламы

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^bПрепарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток².

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®

(эторикоксиб, MSD)

В рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследование различных доз плацебо- и активным контролем было включено 398 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте 16 лет и старше, страдавших болевым синдромом умеренной и выраженной интенсивности после экстракции двух или более 111 моляров, в том числе минимум один из которых был частично ретенирован. Пациенты получали препарат АРКОКСИА® в дозах 60 мг (n=75), 120 мг (n=76), 180 мг (n=74) и 240 мг (n=76) 1 раз в сутки, ибупрофен в дозе 400 мг 1 раз в сутки (n=48) или плацебо (n=49). Первичной конечной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-009511/08 от 28.11.2008. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом, терапия умеренной и выраженной острой боли после стоматологических операций. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеoarтроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; острая боль после стоматологических операций: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острая боль после стоматологических операций: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день, не более 8 дней. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст., при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА® требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идеа, Инк.», Швейцария

Литература:

1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004;26(5):667-679.
2. С изменениями из Friesen RW. Bioorg Med Chem Lett. 1998; 8(19):2777-2782; Riendeau D, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296(2):558-566; Agrawal NGB, et al. J Clin Pharmacol. 2003;43(3):268-276.



ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

MUSC- 1015771-0049, 08.2012



16. <http://www.anthem.com/painmanagement/documents/ClinicalGuidelines2009.pdf>; www.rxreform.org/wp-content/uploads/2011/11/ARPO-Statement-on-FDA-Draft-Blueprint-112911.pdf
17. Högestätt E.D., Jönsson B.A., Ermund A. et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. № 36. P. 31405–31412.
18. Ottani A., Leone S., Sandrini M. et al. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 531. № 1–3. P. 280–281.
19. Towheed T.E., Maxwell L., Judd M.G. et al. Acetaminophen for osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 1. CD004257.
20. Beck D.H., Schenk M.R., Hagemann K. et al. The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study // Anesth. Analg. 2000. Vol. 90. № 2. P. 431–436.
21. Skoglund L.A., Skjelbred P., Fyllingen G. Analgesic efficacy of acetaminophen 1000 mg, acetaminophen 2000 mg, and the combination of acetaminophen 1000 mg and codeine phosphate 60 mg versus placebo in acute postoperative pain // Pharmacotherapy. 1991. Vol. 11. № 5. P. 364–369.
22. National Poisons Information Service Annual Report 2010/2011 // <http://www.npis.org/NPISAnnualReport2010-11.pdf>.
23. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // Hepatology. 2005. Vol. 42. № 6. P. 1364–1372.
24. Wei G., Bergquist A., Broome U. et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome // J. Intern. Med. 2007. Vol. 262. № 3. P. 393–401.
25. Hawkins L.C., Edwards J.N., Dargan P.I. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature // Drug Saf. 2007. Vol. 30. № 6. P. 465–479.
26. Craig D.G., Bates C.M., Davidson J.S. et al. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 73. № 2. P. 285–294.
27. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
28. Уварова Ю. Рынок нестероидных противовоспалительных препаратов: обзор // Ремедиум. 2010. № 9. С. 17–20.
29. Martini C., Olofsen E., Yassen A. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in acute and chronic pain: an overview of the recent literature // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 4. № 6. P. 719–728.
30. Moore R.A., Derry S., McQuay H.J., Wiffen P.J. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults (Review) // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 9. CD008659.
31. Clarke R., Derry S., Moore R. Single dose oral etoricoxib for acute pain relief in adults experiencing moderate or severe pain following a surgical procedure // <http://summaries.cochrane.org/CD004309/single-dose-oral-etoricoxib-for-acute-pain-relief-in-adults-experiencing-moderate-or-severe-pain-following-a-surgical-procedure#sthash.KfXJQk-Ie.dpuf>
32. Schumacher H.R. Jr., Boice J.A., Daikh D.I. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7352. P. 1488–1492.
33. Rubin B.R., Burton R., Navarra S. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. № 2. P. 598–606.
34. Елисейев М.С., Барскова В.Г. Применение эторикоксиба у больных подагрой в реальной клинической практике // Современная ревматология. 2013. № 2. С. 52–56.
35. Renner B., Zacher J., Buvanendran A. et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2010. Vol. 381. № 2. P. 127–136.

Management of acute pain

M.S. Yeliseyev

Federal State Budgetary Institution 'Nasonova Research Institute of Rheumatology' of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact person: Maksim Sergeevich Yeliseyev, elicmax@rambler.ru

The article addresses basic principles of pain management and advantages/disadvantages of the main groups of drugs used for the treatment of acute pain (opioids, analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory agents). To provide optimal drug therapy of pain, physician should take into account mechanisms of action, risks of adverse effects and comparative efficacy of pain medications.

Key words: pain, acute pain, analgesics, paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

ПЛАН научно-практических мероприятий на 2014 г.

24–26 февраля 2014 г.

г. Москва

Всероссийская научно-практическая конференция
«Общество, государство и медицина для пожилых» и
Специализированная школа повышения квалификации
врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



24–25 марта 2014 г.

г. Москва

Первый университетский фестиваль терапевтической науки



7–8 апреля 2014 г.

г. Москва

Всероссийская конференция с международным участием
«Медицина для спорта – 2014»



9 апреля 2014 г.

г. Москва

IV Научно-практическая конференция «Реабилитация
при патологии опорно-двигательного аппарата»

22 мая 2014 г.

г. Бонн, Германия

Третий Российско-Германский медицинский форум



25–26 сентября 2014 г.

г. Москва

XII Международный конгресс
«Реабилитация и санаторно-курортное лечение – 2014»

24–25 ноября 2014 г.

г. Москва

II Международный конгресс
«Профилактика и лечение метаболических нарушений и
сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход»



Ноябрь 2014 г.

г. Москва

Специализированная школа повышения квалификации
врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»

Декабрь 2014 г.

г. Москва

Международный медико-технический форум
«Медицинские изделия – 2014»



Декабрь 2014 г.

г. Москва

Третий Российский медицинский инвестиционный форум





¹ ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования
Минздрава России»

² ФГБУ «НИИ
глазных болезней»
РАМН

Особенности клинических проявлений и лечения увеита при анкилозирующем спондилите

А.А. Годзенко¹, И.Ю. Разумова²

Адрес для переписки: Алла Александровна Годзенко, alla1106@mail.ru

Одним из наиболее частых внесуставных проявлений анкилозирующего спондилита (АС) является увеит (20–40%). В статье описан современный подход к терапии больных с увеитом, ассоциированным с АС, с учетом особенностей клинической картины и течения заболевания. Обсуждается место ингибиторов фактора некроза опухоли в лечении больных с увеитом при АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, увеит, острый передний увеит, моноклональные антитела, фактор некроза опухоли

Введение

Спондилоартриты (SpA) – большая группа воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, объединенных общими патогенетическими, иммуногенетическими и клиническими признаками. Прототипом этой группы болезней является анкилозирующий спондилит (АС).

Помимо поражения позвоночника и суставов, АС характеризуется широким спектром внесуставных проявлений, из которых наиболее

часто встречается увеит. Увеитом называется воспаление структур увеального тракта глаза, в который входят радужная оболочка, цилиарное тело и собственно сосудистая оболочка, или хориоидея. В зависимости от преимущественной локализации воспалительного процесса увеит классифицируется как передний (ирит, иридоциклит, циклит, кератоувеит), периферический, или интермедиарный (парспланит), задний (хориоретинит, энд-

офтальмит) и панувеит (панофтальмит) [1–3].

Клинические проявления увеита

Воспалительный процесс при увеите характеризуется клеточной инфильтрацией вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки, что можно наблюдать при офтальмоскопии в различных отделах глаза: в передней камере, стекловидном теле, сетчатке. Активность увеита оценивается по количеству воспалительных клеток в передней камере глаза и выраженности воспалительных изменений в структурах глаза. Учитывается также степень помутнения стекловидного тела. Изменение этих параметров позволяет судить как о наличии обострения или ремиссии, так и об эффективности проводимой терапии [2].

По данным разных авторов, частота развития увеита при АС составляет от 20 до 40% [4, 5]. Воспаление первично поражает



передние структуры глаза: радужную оболочку и ресничное тело, затем в процесс включается также стекловидное тело. Клинически увеит проявляется болью в глазу, фотофобией, слезотечением, затуманиванием зрения. Частый симптом острого переднего увеита (ОПУ) – инъекция конъюнктивы, чаще перикорнеальная (застой в сосудах в области корнеосклерального соединения) (рис. 1). При биомикроскопии выявляется также опалесценция влаги передней камеры глаза вследствие наличия в ней воспалительных клеток. Склеенные фибрином клеточные элементы могут оседать на задней поверхности роговицы, образуя преципитаты.

Из-за наличия воспалительного экссудата в передней камере глаза возникают задние синехии (склеивание зрачкового края радужной оболочки с передней капсулой хрусталика) и передние (сращения в области корня радужной оболочки, рис. 2). Высокая активность воспаления сопровождается помутнением влаги передней камеры за счет множества воспалительных клеток и образования гипопиона (осадка на дне с горизонтальным уровнем).

Для увеита при АС характерно не одновременное поражение обоих глаз, а поочередное воспаление то правого, то левого глаза. В связи с этим увеит при АС, как правило, односторонний. Он начинается остро, длится обычно меньше трех месяцев, но имеет склонность к рецидивированию. Наши собственные наблюдения позволяют говорить о том, что у части больных АС рецидивирующий увеит – доминирующее клиническое проявление АС, определяющее тяжесть состояния. Эти пациенты подвержены частым обострениям увеита – до 5–6 в течение года, которые могут иметь затяжной характер и плохо поддаваться локальной противовоспалительной терапии. В результате частых продолжительных атак увеита могут развиваться такие осложнения, как катаракта, глаукома, фиброзные изменения

в стекловидном теле. Интенсивное воспаление в переднем сегменте глаза нередко сопровождается образованием передних и задних синехий, затрудняющих отток глазной жидкости.

Наблюдение за 140 пациентами с АС, у которых имелось хотя бы одно обострение увеита в анамнезе, показало, что в большинстве случаев (у 58% больных) увеит развился в первые 10 лет после манифестации АС. Осложнения увеита, приведшие к нарушению зрительных функций, отмечены у 29% больных: синехии – у 26 (18%), деструкция стекловидного тела – у 20 (14%), катаракта – у 32 (23%), глаукома – у 13 (9%), макулопатия – у 6 (4%), лентовидная дегенерация роговицы – у 6 (4%), частичная атрофия зрительного нерва – у 3 (2%) [6].

При затяжном течении или неадекватном лечении воспаление может распространиться на задние отделы глаза с развитием витрита, ретиального васкулита, кистовидного макулярного отека и других угрожающих зрению состояний.

Патогенез увеита

Увеит может развиваться задолго до первого проявления спондилита или дебютировать на фоне малосимптомного спондилита, поэтому в настоящее время, в соответствии с классификационными критериями ASAS (SpondyloArthritis international Society – Международное общество по изучению спондилоартрита), его учитывают при ранней диагностике АС [7].

Увеит достоверно чаще наблюдается у больных, имеющих другие системные проявления, в частности, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде поражения аорты и клапанов, а также нарушения ритма и проводимости [8]. При обследовании 344 пациентов с АС, наблюдавшихся в НИИ ревматологии РАМН, нарушения проводимости (атриовентрикулярная и внутрижелудочковая блокада) отмечены у 24,3% больных с увеитом и у



Рис. 1. Острый передний увеит: инъекция конъюнктивы, гипопион

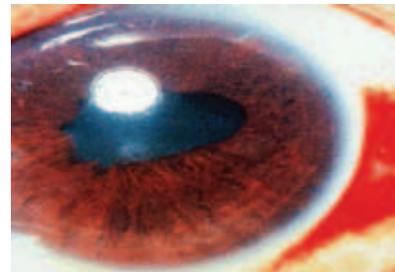


Рис. 2. Острый передний увеит: задние синехии (фото И.Ю. Разумовой)

10,6% лиц без увеита ($p = 0,006$). Кроме того, увеит достоверно чаще диагностировался у больных, имеющих разные нарушения проводимости, по сравнению с лицами без нарушения проводимости (14 (31,8%) из 44 и 50 (16,7%) из 300 пациентов соответственно; $p = 0,01$). Подобная закономерность выявлена также в отношении структурных изменений сердца, свойственных АС. Например, утолщение стенки аорты и клапанов сердца, субаортальное гребневидное утолщение достоверно чаще регистрировались при эхокардиографии у больных с увеитом в анамнезе, чем у пациентов без увеита (у 16 (59,3%) из 27 и 28 (37,8%) из 74 человек соответственно; $p = 0,04$). И наоборот, увеит достоверно чаще отмечался у пациентов с изменениями аорты и клапанов сердца по сравнению с больными без структурных изменений сердца (у 21 (46,7%) из 45 и 6 (16,7%) из 56 человек соответственно; $p = 0,0001$). Таким образом, наличие увеита может свидетельствовать о возрастании риска развития других системных проявлений у больных АС.

Ревматология



Большой интерес представляет изучение патогенетической роли антигена гистосовместимости HLA-B27 в развитии различных проявлений АС, в том числе поражения глаз. Связь между HLA-B27 и ОПУ впервые установили D. Brewerton и соавт. в 1973 г. [9]. С одной стороны, большинство пациентов с АС, имеющие хотя бы одну атаку увеита в течение болезни, являющиеся носителями антигена гистосовместимости HLA-B27. С другой стороны, почти 30–50% больных с ОПУ HLA-B27-позитивны, а около 50% больных из этой группы имеют признаки АС [10].

Популяционные генетические исследования среди европейцев показали, что HLA-B27 обуславливает только 16% генетического риска заболевания, в то время как в целом для генов главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) эта цифра составляет 50%, что указывает на существование дополнительных генов в МНС-регионе, предрасполагающих к развитию заболевания [11, 12]. В ряде исследований продемонстрировано, что в патологический процесс, приводящий к развитию ОПУ, может быть вовлечен MICA – ген главного комплекса гистосовместимости, расположенный на коротком плече 6-й хромосомы рядом с локусом В и отличающийся высоким полиморфизмом. Этот ген с высокой частотой выявляется как у HLA-B27-позитивных, так и у HLA-B27-негативных пациентов с ОПУ, а также у пациентов с язвенным колитом и псориазом [13, 14].

В развитие увеита при АС могут быть вовлечены не только гены главного комплекса гистосовместимости. В частности, с этим заболеванием может быть ассоциирован генетический регион, который находится на 16-й хромосоме [15]. Здесь расположен ген NOD-2, обнаруженный у пациентов с болезнью Крона, АС, псориазом и другими воспалительными заболеваниями, про-

текающими с поражением глаз. Ранее этот ген идентифицировали как ответственный за развитие семейного ювенильного системного гранулематоза (синдрома Блау (Blau) – редкого заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, одним из основных проявлений которого служит увеит). Поскольку АС, болезнь Крона и реактивный артрит имеют много общих симптомов и могут встречаться у членов одной семьи, можно предположить, что ген NOD-2 подвергается мутации у пациентов с серонегативными спондилоартритами с системными проявлениями и может быть вовлечен в развитие увеита.

Имеются сведения и о других генетических маркерах ОПУ, в частности исследователями в Японии была установлена ассоциация между ОПУ и HLA-DRB1*08, однако в других исследованиях она не подтвердилась [5]. Не так давно получены данные о роли полиморфизма гена-промотора фактора некроза опухоли (ФНО) альфа в развитии B27-ассоциированного увеита. Показано, что HLA-B27-позитивные пациенты имеют повышенный риск развития увеита при наличии А-аллели гена-промотора ФНО-альфа в позиции 238 и меньший риск при наличии данной аллели в позиции 308 [16]. Исследование полиморфизма гена рецептора ФНО-альфа (tumor necrosis factor receptor superfamily – надсемейство рецепторов факторов некроза опухоли, TNFRSF) продемонстрировало, что у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ОПУ повышен риск развития осложнений при наличии аллелей TNFRSF1A-201T и TNFRSF1A-1135T [17].

Интересна роль KIR-комплекса (killer cell immunoglobulin-like receptors – иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров) в патогенезе увеита при АС. Эти рецепторы экспрессируются на клетках-киллерах и некоторых Т-клетках, включая активированные Т-клетки CD8⁺, которые взаимодействуют с мо-

лекулами HLA I класса, в том числе с HLA-B27. Оказалось, что такое взаимодействие играет роль в развитии многих воспалительных процессов, в том числе увеита у HLA-B27-позитивных больных АС. HLA-B27 реализует риск воспалительного заболевания отчасти путем взаимодействия с некоторыми KIR. Комплекс KIR – HLA-B27 иницирует ранний NK- или CD8⁺-клеточный ответ, нивелирующий антигенный стимул. У HLA-B27-позитивных пациентов с АС и увеитом выявлена тенденция к уменьшению числа KIR 3DS1, 2DS1 и 2DS5 [18]. HLA-B27 в отсутствие этих рецепторов не способен активировать ранний NK- или CD8⁺Т-клеточный ответ, опосредованный KIR-комплексом и необходимый для уменьшения антигенной стимуляции, что способно привести к быстрому началу глазного воспаления, характерного для АС.

Современные методы лечения больных с увеитом при АС

Взаимосвязь между указанными генетическими факторами и роль каждого из них в развитии увеита заслуживают внимания и могут стать предметом дальнейших исследований.

Лечение увеита у больных АС должно проводиться при тесном сотрудничестве офтальмолога и ревматолога. Основной метод лечения ОПУ, типичного для АС, – местное применение глюкокортикостероидов (ГКС) в виде капель и инъекций в сочетании с циклоплегическими агентами. Во многих случаях при использовании этих препаратов в начале заболевания воспаление удаётся полностью купировать. При недостаточной эффективности капель производятся пара- или ретробульбарные инъекции ГКС, которые позволяют создать относительно высокую концентрацию препарата в патологическом очаге и избежать нежелательных системных явлений. При затяжном и рецидивирующем течении увеита в схему лечения добавляют



противовоспалительные препараты системного действия: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП).

НПВС являются препаратами первого ряда при лечении пациентов с АС и, кроме того, способствуют уменьшению воспалительной инфильтрации, отека и боли в глазу.

Среди БПВП в комплексном лечении увеита, ассоциированного с АС, чаще других применяется сульфасалазин. Данные ряда авторов и собственные наблюдения показывают, что длительный прием сульфасалазина достоверно уменьшает количество обострений увеита у пациентов с АС [19, 20].

Существуют немногочисленные свидетельства положительного эффекта метотрексата в предотвращении атак увеита [21, 22]. Однако в исследовании S. Gangarputra и соавт. принимали участие больные не только с ОПУ, но и с глазным воспалением другой этиологии, в том числе с задним, интермедиарным увеитом, панувеитом, склеритом. В связи с этим оценить эффективность метотрексата у больных АС с клиническим проявлением в виде увеита по данным этого исследования сложно. В исследовании S. Muñoz-Fernandez и соавт. проспективно изучена небольшая группа больных – 10 человек с рецидивирующим ОПУ, получавших метотрексат в течение года. Показано, что число атак увеита за год достоверно снизилось.

Еще один иммуносупрессивный препарат, успешно применяющийся при лечении увеитов, – циклоспорин А [23–27]. В большинстве случаев он использовался в комбинации с ГК или в виде монотерапии для лечения тяжелых форм заднего увеита и панувеита, рецидивирующего периферического неинфекционного увеита различной этиологии. В рамках АС такие формы увеита встречаются нечасто. Сравнительных исследований эффективности

разных БПВП в лечении увеита при АС не проводилось, поэтому говорить о преимуществах циклоспорина А перед сульфасалазином или метотрексатом в данном случае сложно.

В настоящее время в терапии больных с увеитом с успехом применяются различные генно-инженерные биологические агенты, в первую очередь препараты, воздействующие на ФНО-альфа. Моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб) высокоэффективны при лечении ряда ревматических заболеваний, ассоциированных с увеитом, в том числе АС, ювенильного хронического артрита, болезни Крона. Теоретическим обоснованием применения анти-ФНО-препаратов при лечении увеита послужили доказательства ключевой роли ФНО-альфа в развитии увеита, полученные в ряде исследований с использованием лабораторных животных, а также данные о повышении уровня ФНО-альфа в сыворотке крови и внутриглазной жидкости больных увеитом. Предположение о том, что блокирование активности ФНО-альфа может оказать эффективное воздействие в терапии увеита, нашло подтверждение в клинической практике. В последние годы появляется все больше данных об анти-ФНО-терапии увеита у человека.

Имеются сведения о применении при разных формах увеита трех ингибиторов ФНО: инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта.

Родоначальником среди ингибиторов ФНО-альфа является инфликсимаб (препарат Ремикейд). Он представляет собой химерное соединение на основе гибридных моноклональных антител к ФНО-альфа, состоящее на 75% из человеческого белка и на 25% – из мышинового. С антигеном (ФНО-альфа) связывается часть молекулы, состоящая из мышинной специфичностью блокирует как циркулирующий, так и фиксированный на клеточных мембранах ФНО-альфа.

В настоящее время в терапии больных с увеитом с успехом применяются различные генно-инженерные биологические агенты, в первую очередь воздействующие на ФНО-альфа.

Впервые инфликсимаб применили для лечения увеита при болезни Бехчета, а в дальнейшем стали успешно использовать и для лечения больных АС с увеитом [28, 29]. Активная противовоспалительная терапия требуется пациентам с АС и частыми затяжными обострениями увеита. Ингибиторы ФНО-альфа продемонстрировали способность быстро купировать увеит и предотвращать повторные обострения. Для подавления атаки ОПУ оказалось достаточно назначения инфликсимаба в качестве единственного противовоспалительного средства [30]. Препарат назначали в дозе 10 мг на 1 кг массы тела восьми пациентам с HLA-B27-ассоциированным ОПУ. Критериями эффективности лечения служили количество воспалительных клеток и преципитатов в передней камере глаза, а также уровень С-реактивного белка в крови до и после лечения. После одной инфузии у всех пациентов отмечен быстрый регресс всех симптомов увеита, включая уменьшение количества клеток в передней камере глаза. В течение 17 месяцев увеит не рецидивировал.

Инфликсимаб оказался высокоэффективным при лечении не только переднего, но и заднего увеита, рефрактерного к обычному лечению ГК и, по крайней мере, одним иммунодепрессантом [31]. Авторы подчеркивают особую эффективность инфликсимаба при заднем увеите с преобладающим ретинальным васкулитом и витритом.

Для лечения увеита активно применяется и другой ингибитор ФНО-альфа – адалимумаб, который представляет собой пол-



ностью человеческое антитело, полученное с использованием рекомбинантной ДНК-технологии. Адалimumаб специфически связывается с ФНО-альфа и блокирует его взаимодействие с p55 и p75 поверхностными клеточными рецепторами ФНО-альфа, тем самым нейтрализуя активность этого цитокина. Благодаря этим эффектам адалimumаб сокращает концентрацию матричных металлопротеиназ (ММП-1 и 3), молекул адгезии, ответственных за миграцию лейкоцитов (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1), уменьшает концентрацию острофазовых белков. При этом активность адалimumаба высокоспецифична и не ингибируется лимфотоксином, известным как ФНО-бета, – цитокином, продуцируемым лимфоцитами и поражающим разные клетки. ФНО-бета модулирует разные биологические ответы, являющиеся результатом стимуляции ФНО-альфа.

Показательны данные открытого исследования, проведенного М. Rudwaleit и соавт. с участием 1250 пациентов с активным АС, получавших лечение адалimumабом в дозе 40 мг один раз в 2 недели в течение 20 недель [32]. При этом сравнивалось количество атак увеита в пересчете на 100 пациенто-лет до начала терапии адалimumабом и на фоне терапии. Оказалось, что частота обострений увеита на фоне лечения адалimumабом снизилась на 51% у всех пациентов, на 58% – у больных с увеитом в анамнезе, на 68% – у лиц, перенесших увеит в течение последнего года, и на 50% – у пациентов, имевших активный увеит на момент начала лечения. Препарат продемонстрировал высокую эффективность как в отношении купирования, так и предотвращения обострений увеита у пациентов с АС.

Эффективность адалimumаба подтверждена и в других исследованиях, в частности, при лечении пациентов с рефрактерным аутоиммунным увеитом: 19 человек получали адалimumаб в дозе 40 мг один раз в две недели в те-

чение 12 месяцев [33]. У всех пациентов отмечены уменьшение признаков глазного воспаления, улучшение зрительных функций по окончании лечения, а также полное рассасывание кистовидного макулярного отека глаз в 18 из 33 случаев. Отмечена хорошая переносимость адалimumаба. Имеются данные об успешной замене инфликсимаба на адалimumаб при лечении увеита у пациентов с непереносимостью или недостаточной эффективностью инфликсимаба. К. Takase и соавт. наблюдали пациентов с болезнью Бехчета и увеитом, получавших лечение инфликсимабом и циклоспирином, с инфузионными реакциями на инфликсимаб [34]. При этом прекращение анти-ФНО-терапии приводило к обострению увеита. Назначение адалimumаба этим пациентам привело к быстрому купированию обострения увеита. У больных АС и увеитом с недостаточной эффективностью инфликсимаба также возможно улучшение течения увеита после смены анти-ФНО-препарата.

Следующий клинический пример демонстрирует успешную замену инфликсимаба на адалimumаб.

Клинический случай

Больной Г., 1956 г. р., наблюдается в НИИ ревматологии РАМН с 1997 г. с диагнозом: АС, HLA-B27-положительный, поздняя стадия, двусторонний коксит, энтезопатии, внескелетные проявления (рецидивирующий передний увеит), активность высокая.

Из анамнеза известно, что воспалительная боль в позвоночнике появилась у мужчины с 30 лет. Диагноз АС поставлен через 7 лет после начала болезни, когда были выявлены двусторонний сакроилеит, ограничение подвижности всех отделов позвоночника. В 2004 и 2006 гг. отмечены эпизоды артрита правого коленного сустава. С 2008 г. регистрировались неоднократные затяжные атаки увеита левого глаза с кратковременным эффектом на фоне инъекций ГКС. С февраля 2010 г. больной постоянно принимал сульфасалазин

2 г/сут и НПВС, но признаки активного глазного воспаления сохранялись: отек радужки, клетки в стекловидном теле и передней камере глаза.

При обследовании в НИИ ревматологии РАМН в сентябре 2010 г. выявлены признаки АС поздней стадии: усиление грудного кифоза, сглаженность шейного и поясничного лордоза, отсутствие движений в шейном отделе позвоночника, ограничение экскурсии грудной клетки до 3 см, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника (тест Шобера – 2 см, боковое сгибание – 8 см). Определялась высокая воспалительная активность по индексу BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index – Индекс активности заболевания анкилозирующим спондилитом) (4,5 см) и по лабораторным тестам (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 26 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 80 ед/мл).

На рентгенограммах таза выявлялись двусторонний сакроилеит IV стадии, сужение щелей тазобедренных суставов, эрозии симфиза и седалищных бугров. На рентгенограммах позвоночника отмечены остеопороз, множественные синдесмофиты в поясничном и грудном отделах позвоночника.

Окулистом выявлены перикулярный отек левого глаза (ОС), серовато-белые преципитаты на роговице, опалесценция влаги передней камеры, субатрофия радужки, старые задние синехии, неравномерно расширенный зрачок, помутнение задней капсулы хрусталика, помутнение и деструкция стекловидного тела; офтальмоскопия глазного дна не проводилась. Правый глаз (ОД) – без признаков воспаления. В связи с частыми стойкими атаками увеита, недостаточным эффектом терапии сульфасалазином и НПВС с сентября 2010 г. пациенту было начато лечение инфликсимабом (Ремикейд) в дозе 3 мг на 1 кг массы тела по стандартной схеме. После первой инфузии от-



мечено значительное улучшение состояния OS в виде уменьшения количества преципитатов и отека, а также уменьшение боли и увеличение подвижности позвоночника. Через 1 месяц после третьей инфузии развилось обострение увеита OS, потребовавшее стационарного лечения в офтальмологическом отделении. После четвертой инфузии инфликсимаба в течение двух месяцев отмечено 3 атаки увеита OS.

В связи с рецидивами увеита на фоне терапии инфликсимабом было принято решение о замене этого препарата на адалимумаб. С сентября 2011 г. начато лечение адалимумабом в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели.

За полгода терапии адалимумабом обострений увеита не было, боль в позвоночнике значительно уменьшилась, индекс BASDAI – 2,9 см. Лабораторные показатели без отклонений от нормы. Пациент продолжает принимать сульфасалазин в дозе 2 г/сут и диклофенак при необходимости.

Сравнение эффективности ингибиторов ФНО

Таким образом, адалимумаб может с успехом использоваться для лечения рецидивирующего увеита у больных АС. Особенности структуры адалимумаба, состоящего только из человеческого белка, позволяют уменьшить риск нежелательных явлений, обусловленных выработкой антихимерных антител. К преимуществам адалимумаба можно отнести подкожный способ введения, что более удобно для пациентов и не требует посещения медицинского учреждения.

При АС в течение длительного времени с успехом применяется этанерцепт (препарат Энбрел), представляющий собой димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого растворимого рецептора ФНО-альфа р75, соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1. Однако ряд авторов подвергают сомнению его эффективность

в предотвращении увеита у больных АС [35]. Более того, имеются сведения о том, что этанерцепт может провоцировать увеит у больных АС и другими SpA [36, 37]. В связи с этим интересны работы по сравнительной оценке влияния анти-ФНО-терапии на предотвращение рецидивов увеита у пациентов с АС. В исследовании J. Braun и соавт. данные о лечении и последующем наблюдении за пациентами с рецидивирующим ОПУ при АС с применением инфликсимаба и этанерцепта были оценены по результатам четырех плацебоконтролируемых и трех открытых исследований: 297 больных получали этанерцепт, 90 – инфликсимаб, 190 – плацебо [38]. Оказалось, что частота обострений увеита в группе больных, получавших антицитоклиновые препараты, достоверно ниже – 6,8 эпизода на 100 пациенто-лет по сравнению с группой плацебо-контроля – 15,6 эпизода на 100 пациенто-лет при $p = 0,01$. Обострения увеита наступали реже у пациентов, получавших инфликсимаб, чем у тех, кто принимал этанерцепт (3,4 на 100 пациенто-лет и 7,9 на 100 пациенто-лет соответственно), хотя это различие не достигало уровня статистической значимости. Авторы сделали вывод о том, что антицитоклиновая терапия позволяет существенно снизить частоту обострений переднего увеита при АС, причем инфликсимаб в этом отношении превосходил этанерцепт. Сходные данные получены S. Guignard и соавт., которые провели ретроспективный анализ эффективности анти-ФНО-терапии у пациентов со SpA [39]. Из 46 человек, включенных в исследование, 13 получали лечение этанерцептом, 25 – инфликсимабом, 8 – адалимумабом. Средняя продолжительность анти-ФНО-терапии составила 1,2 года. Количество обострений увеита на 100 пациенто-лет составило для всех видов терапии 51,8 до лечения и 21,4 во время лечения. Для этанерцепта этот показатель составил 54,6 и 58,5, для инфлик-

симаба – 47,4 и 9,0, для адалимумаба – 60,5 и 0 соответственно. Результаты данного исследования показали превосходство антител к ФНО, особенно адалимумаба, над рекомбинантным растворимым рецептором в отношении снижения частоты обострений увеита.

В литературе имеются достаточно интригующие сообщения о случаях парадоксального развития увеита на фоне антицитоклиновой терапии. Речь идет как об обострении, так и о развитии увеита *de novo* в прежде интактных глазах [36, 40]. При этом в большинстве случаев другие проявления заболевания (артрит, спондилит) успешно контролировались анти-ФНО-терапией. Случаи обострения увеита описывались на фоне лечения этанерцептом и инфликсимабом (чаще у больных АС), у отдельных больных с псориатическим артритом (ПсА) регистрировался ювенильный хронический артрит [40, 41, 42]. В большинстве описанных случаев прослеживалась четкая хронологическая связь между введением препарата и развитием увеита. После купирования увеита повторное назначение препарата вновь приводило к обострению воспаления глаза. Отмечено, что клинические проявления увеита, манифестировавшего у больных АС на фоне анти-ФНО-терапии, отличались от типичных при АС большей тяжестью и торпидностью, в ряде случаев двусторонним поражением глаз. Чем можно объяснить неожиданное развитие увеита на фоне мощного противовоспалительного лечения, существуют ли предикторы негативного ответа со стороны глаз на лечение анти-ФНО-препаратами, какие из анти-ФНО-препаратов более успешны в отношении увеита и превышает ли в целом польза анти-ФНО-терапии увеита потенциальный риск обострения – на эти вопросы еще предстоит найти ответы.

Используя независимые базы данных регистрации нежелательных явлений в период с 1998 по 2006 г.,



Антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб) более эффективны, чем растворимые рецепторы, в отношении снижения частоты увеита и, по-видимому, реже ассоциированы с развитием увеита *de novo*.

L. Lim и соавт. обобщили случаи развития увеита на фоне лечения различными анти-ФНО-препаратами [43]. Были подсчитаны все эпизоды увеита, развившиеся в этот период времени при лечении этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом. Оказалось, что с терапией этанерцептом было ассоциировано 43 случая увеита, с инфликсимабом – 14 случаев, с адалимумабом – 2.

T. Sobo-Ibáñez и соавт. провели исследование с участием пациентов со СПА, имеющих в анамнезе ОПУ и получавших анти-ФНО-препараты [44]. Из 19 пациентов (15 с АС, двое с недифференцированным СПА и двое с ПСА) 10 получали этанерцепт и 9 – инфликсимаб. Частота случаев увеита в группе лечения инфликсимабом составила 61,73 на 100 пациенто-лет до начала лечения и 2,64 – после начала лечения, в группе этанерцепта – 34,29 и 60 соответственно ($p = 0,041$). Похожие данные получены и в других работах [45].

Эти данные позволяют заключить, что в большинстве случаев обострения увеита ассоциированы с терапией этанерцептом. Для предотвращения повторных атак у больных с рецидивирующим увеитом также более эффективны инфликсимаб и адалимумаб [38, 39]. В чем причина таких различий в эффекте анти-ФНО-препаратов, остается неясным, пока в качестве объяснения этого феномена высказываются лишь гипотезы. Известно, что этанерцепт, в отличие от инфликсимаба, оказывает дополнительный инги-

бирующий эффект в отношении ФНО-бета (лимфотоксин-альфа). Однако на животных моделях было показано, что ФНО-бета также ассоциирован с развитием увеита. В связи с этим логично ожидать, что этанерцепт должен даже в большей степени, чем инфликсимаб, препятствовать развитию увеита. Аналогичные различия в эффективности инфликсимаба и этанерцепта установлены и при лечении других заболеваний, например, при болезни Крона. Возможно, ключом к пониманию биологических эффектов этих препаратов служат различия в их структуре и механизмах действия. Этанерцепт, являясь растворимым рецептором к ФНО-альфа, стимулирует Т-клеточный цитокиновый ответ, в то время как инфликсимаб и адалимумаб его подавляют. В основе другой гипотезы лежит различное влияние инфликсимаба и этанерцепта на апоптоз. Этанерцепт не активирует апоптоз, что имеет значение при заболеваниях, в патогенезе которых, предположительно, играет роль дефект апоптоза. В отличие от антител к ФНО-альфа, этанерцепт не уничтожает клетки, экспрессирующие цитокин на своей поверхности. В случае с увеитом пролонгируется период полувыведения ФНО-альфа из тканей глаза и повышается вероятность воспаления [43].

Таким образом, несмотря на то что три анти-ФНО-препарата (инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт) примерно одинаково эффективны для лечения больных артритом и спондилитом, их воздействие на увеит различно. Антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб) более эффективны, чем растворимые рецепторы, в отношении снижения частоты увеита и, по-видимому, реже ассоциированы с развитием увеита *de novo*. Тем не менее частота атак увеита у больных АС при лечении этанерцептом оказалась достоверно ниже, чем при приеме плацебо, поэтому все анти-ФНО-препараты могут

успешно использоваться для лечения ревматических заболеваний, протекающих с поражением глаз [46, 47]. По мнению L. Lim, при развитии обострений увеита на фоне анти-ФНО-терапии целесообразна замена препарата [43]. Наши наблюдения подтвердили данные литературы об эффективности анти-ФНО-терапии и ее превосходстве по сравнению с традиционной противовоспалительной терапией у больных с увеитом при АС. У 48 пациентов с АС и рецидивирующим увеитом, получавших лечение анти-ФНО-препаратами, среднее число обострений увеита в год снизилось с 2,2 в период стандартной противовоспалительной терапии до 0,6 в год в период анти-ФНО-терапии ($p = 0,0007$), причем эффективными оказались все 3 препарата. Это позволило нам сделать вывод о достоверном снижении частоты атак увеита при АС на фоне анти-ФНО-терапии [48].

Заключение

В целом анти-ФНО-терапию можно рассматривать как высокоэффективный метод лечения, открывающий новые возможности и перспективы в лечении не только артритов, но и рефрактерных форм увеитов. Однако механизмы воздействия этих препаратов на глаз, вероятно, уникальны, отличны от воздействия на суставы и требуют дальнейшего изучения. В развитии иммунного воспаления при увеите участвует не только ФНО-альфа, но и другие цитокины или сигнальные молекулы, ингибирование или активация которых теоретически также оправдана, но клинические подходы к их использованию недостаточно разработаны. Это, в частности, рецепторный комплекс интерлейкина-2 (ИЛ-2), различные поверхностные антигены Т-лимфоцитов, молекулы адгезии (ICAM-1), S-антиген сетчатки.

В настоящее время активно изучается препарат AIN457 (секукинумаб), представляющий собой моноклональные антитела, направленные против интер-

ХУМИРА®

адалимумаб

Сила

Побеждать



Хумира® объединяет врачей и пациентов на борьбу со спондилоартритами

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Хумира® (Информация для медицинских работников)

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

Регистрационный номер: ЛС-002422

Международное непатентованное название: адалимумаб

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав: в 0,9 мл раствора содержится активное вещество: адалимумаб 40 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли (ФНО) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными r55 и r75 рецепторами к ФНО.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).
- Активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).
- Активный анкилозирующий спондилит.
- Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) при неадекватном ответе на традиционную терапию или при неэффективности (или снижении эффективности) инфликсимаба.
- Хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фототерапия и когда другие варианты системной терапии не являются оптимальными.
- Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 4 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Тяжелая чувствительность к адалимумабу или любому его вспомогательным компонентам, в том числе к латексу.
- Беременность.
- Период кормления грудью.
- Детский возраст до 18 лет, кроме пациентов от 4 до 17 лет с ювенильным идиопатическим артритом.
- Инфекционные заболевания, в том числе туберкулез.
- Совместный прием с препаратами анакинры и абатацента.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Рецидивирующие инфекции в анамнезе.
- Носительство вируса гепатита В.
- Злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе.
- Сердечная недостаточность.
- Демиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе в анамнезе.
- Пациенты старше 65 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Подкожно. Рекомендуемая доза препарата Хумира® у взрослых с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА) и анкилозирующим спондилитом (АС) составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении препарата Хумира® терапия глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (в т.ч. салицилатами), анальгетиками (наркотическими и ненаркотическими), метотрексатом и другими базисными противовоспалительными препаратами может быть продолжена. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения препарата Хумира® до 40 мг один раз в неделю.

Болезнь Крона

Рекомендуемый режим дозирования препарата Хумира® для взрослых с болезнью Крона – 160 мг в 1-й день (применяется по четыре инъекции по 40 мг в день или по две инъекции по 40 мг в день последовательно в течение двух дней), через 2 недели (на 15-й день) – 80 мг, еще через 2 недели (29-й день) начинают применять поддерживающую дозу – 40 мг один раз в 2 недели. При назначении препарата Хумира® терапия аминокислотами, глюкокортикостероидами и/или антибиотиками (такими, как меркаптопурин и азатиоприн) может быть продолжена. Пациенты, наблюдающие уменьшение ответа на лечение препаратом, могут получить дополнительный эффект от повышения дозы до 40 мг препарата Хумира® один раз в неделю. Некоторые пациенты могут не отвечать на терапию препаратом

Хумира® в течение первых 4-х недель, однако лечение следует продолжить, т.к. положительный эффект может быть достигнут в течение 12 недель. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

Хронический бляшечный псориаз

Начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза – по 40 мг раз в две недели, начиная через неделю после начальной дозы.

Ювенильный идиопатический артрит

У детей в возрасте от 4 до 12 лет препарат назначают в дозе 24 мг/м² площади поверхности тела, при этом максимальная доза составляет 40 мг. Препарат вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Объем инъекции определяют исходя из роста и веса пациента (см. Таблицу в инструкции по применению). Для пациентов, которым необходимо введение менее 40 мг, необходимо использовать препарат Хумира® во флаконе. Детям от 13 до 17 лет назначают по 40 мг раз в 2 недели. Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

Способ применения препарата Хумира®

Лечение препаратом Хумира® проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения техника подкожных инъекций. Больные могут самостоятельно вводить себе препарат. Препарат Хумира® вводят подкожно в область бедра или живота. Раствор следует осмотреть перед введением на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета. Адалимумаб не следует смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими лекарственными препаратами. Остатки раствора и использованные материалы следует утилизировать.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Приблизительно у 14% пациентов можно ожидать развития реакций в месте введения препарата (один из наиболее часто встречающихся побочных эффектов при введении адалимумаба в контролируемых клинических исследованиях). Побочные эффекты, возможно, причинно-связанные с применением препарата, как клинические, так и лабораторные, приведены ниже с указанием частоты (очень частые $\geq 1/10$, частые $\geq 1/100$, нечастые $\geq 1/1000$, но $< 1/100$, редкие $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$, Включаясь наименьшая частота, наблюдаемая среди различных показаний). Инфекции. Очень частые: инфекции дыхательных путей (включая инфекцию верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и герпес-вирусную пневмонию). Частые: генерализованные инфекции (включая сепсис, кандидоз и грипп), инфекции ЖКТ (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихии, целлюлит, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающий лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простую герпес, оральный герпес и поражение зубов), инфекции половых органов (включая вирусологическую инфекцию), инфекции мочевыводящей системы (включая пиелонефрит). Частые: оппортунистические инфекции и туберкулез (включая коконидиозом, цистоплазмозом и комплексом инфекций, вызываемых *Mycobacterium avium*), неврологические инфекции (включая вирусный менингит), инфекции глаз, бактериальные инфекции, инфекции суставов, Новообразования. Частые: доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и чешуйчатоклеточную карциному). Нечастые: лимфома, паренхиматозные новообразования, новообразования (включая рак груди, новообразования легкого и щитовидной железы), меланомы. Со стороны крови и лимфатической системы. Очень частые: лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия. Частые: тромбоцитопения, лейкоцитоз. Нечастые: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Редкие: панцитопения. Со стороны иммунной системы. Частые: реакции гиперчувствительности, сезонная аллергия. Со стороны обмена веществ. Очень частые: повышение концентрации липидов. Частые: гипонатриемия, повышение концентрации мочевой кислоты, аномальная концентрация натрия, гипогликемия, гипергликемия, гипофосфатемия, деградация. Со стороны нервной системы. Очень частые: головная боль. Частые: парестезия (включая гипестезию), мигрень, невралия седящего нерва, изменение настроения (включая депрессию), раздражительность, бессонница, головкружение. Нечастые: тремор, нейтропатия. Редко: разрывный спазм. Со стороны органов чувств. Частые: конъюнктивит, нарушение зрения. Нечастые: слезотечение, отек века, диплопия, глухота, шум в ушах. Со стороны сердечно-сосудистой системы. Частые: артериальная гипертония, приливы, гематома, тахикардия. Нечастые: аритмия, застойная сердечная недостаточность, артериальная окклюзия, тромбоз, инфаркт миокарда, аневризма аорты. Редко: остановка сердца. Со стороны системы дыхания. Частые: кашель, астма, диспноэ. Нечастые: хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких. Со стороны системы пищеварения. Очень частые: тошнота, рвота, боль в животе, повышение уровня печеночных ферментов. Частые: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту (xerostomia), желудочно-кишечные кровотечения. Нечастые: панкреатит, дисфагия, холестазит, холестаз, стеноз

лечения. Со стороны кожи и подкожных тканей. Очень частые: сыпь (в т.ч. экзема/атопическая). Частые: зуд, крапивница, подкожные кровоизлияния (в т.ч. пурпура), дерматит (в т.ч. экзема), ломкость ногтей, гипергидроз. Нечастые: ночная потливость, рубцы, отек лица. Со стороны костно-мышечной системы. Очень частые: костно-мышечная боль. Частые: спазмы мышц. Нечастые: рабдомиолиз, системная красная волчанка. Со стороны мочеполовой системы. Частые: гематурия, почечная недостаточность. Нечастые: никтурия, эректильная дисфункция. Прочие, включая реакции в месте введения. Очень частые: реакции в месте введения (включая эритему). Частые: боль в грудной клетке, отек. Нечастые: воспаление, ухудшение заживления ран. Лабораторные показатели. Очень частые: повышение уровня «печеночных» ферментов. Частые: нарушения в системе свертывания крови (включая увеличение активированного частичного тромбопластинного времени), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение концентрации лактат дегидрогеназы. Нечастые: повышение концентрации билирубина. Клинические испытания при ЮИА. В основном, побочные действия у детей были одинаковыми по типу и частоте с теми, которые наблюдались у взрослых.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. Вместе с тем метотрексат при однократном и повторном применении снижает клиренс адалимумаба на 29% и 44% соответственно. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаба с другими базисными средствами (сульфасалазин, гидрохлорхин, лефлуномид и парентеральные препараты золота), глюкокортикостероидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Инфекции. Применение адалимумаба не следует начинать у пациентов с активными инфекционными заболеваниями, включая острые или очаговые инфекции, до купирования инфекции. У пациентов, у которых был контакт с туберкулезом, а также у пациентов, посещающих места с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом или такими эндемичными микозами, как гистоплазмоз, коцидиомикоз или бластомицетоз, риск и эффективность лечения адалимумабом должны оцениваться до начала терапии. Как и в случае с другими антагонистами ФНО, пациенты должны быть тщательно обследованы по поводу инфекционных заболеваний до, во время и после лечения адалимумабом. Пациенты, у которых развилось инфекционное заболевание во время лечения адалимумабом, должны быть выявлены и полностью обследованы. Применение адалимумаба должно быть приостановлено, если у пациента развивается серьезное инфекционное осложнение или сепсис, при этом соответствующая антибактериальная и противогрибковая терапия должна проводиться до излечения инфекционного заболевания. С осторожностью следует назначать адалимумаб пациентам с рецидивирующими инфекциями в анамнезе и при наличии условий, predisposing к инфекционным осложнениям. Вакцинация. Пациентам с ювенильным артритом рекомендуется по возможности пройти полную вакцинацию в соответствии с текущим графиком иммунизации до начала терапии адалимумабом. Пациенты, принимающие адалимумаб, могут получать полную вакцинацию, за исключением живых вакцин. Аутоиммунный процесс. Если у пациента развивается симптом, предполагающий аутоиммунный синдром в результате лечения адалимумабом, следует прекратить использование препарата. Пожилые пациенты. Адалимумаб следует назначать с осторожностью у пожилых пациентов в связи с высокой вероятностью возникновения инфекционных заболеваний. Различий в эффективности и безопасности по сравнению с более молодыми пациентами не выявлено, коррекции дозы не требуется. Дети. Адалимумаб не изучался у детей до 4-х лет, данные по применению препарата у детей весом < 15 кг ограничены. Эффективность и безопасность применения адалимумаба у детей показана только для идиопатического ювенильного артрита.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для подкожного введения 40 мг/0,9 мл. Препарат в однодозовом шприце. Препарат во флаконе.

Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство **Зобот Лабораторс**: 141400, Московская область, с. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, стр. 5, Химки Бизнес-Парк. Тел.: (495) 258 42 70, факс: (495) 258 42 71

abbvie



лейкина-17 (ИЛ-17) [49]. ИЛ-17 секретируется Т-хелперами 17 и вовлекается в качестве ключевого медиатора воспаления в патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе АС, псориаза, увеита.

Другой объект исследований – препарат апремиласт (СС-10004), специфический ингибитор фосфодиэстеразы-4 (PDE4) и мо-

дулятор про- и противовоспалительных медиаторов [49]. PDE4 – одна из основных фосфодиэстераз, экспрессирующихся лейкоцитами. Ингибирование PDE4 приводит к аккумуляции внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и, как следствие, к торможению транскрипции провоспалительных цитокинов и других клеточных

реакций, таких как дегрануляция нейтрофилов, хемотаксис, клеточная адгезия. Предметом изучения в числе прочих станет влияние этих препаратов на течение увеита при АС. Можно рассчитывать, что разработка новых подходов к лечению увеита позволит существенно улучшить прогноз и качество жизни больных АС. ☺

Литература

1. Smith J.R., Rosenbaum J.T. Management of uveitis: A rheumatologic perspective // *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. № 2. P. 309–318.
2. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение). М., 2003. 290 с.
3. Zierhut M., Deuter C., Murray P. Classification of Uveitis – Current Guidelines // *European ophthalmic review*, 2007. P. 77–78.
4. Feltkamp T.E., Ringrose J.H. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumat.* 1998. Vol. 10. № 4. P. 314–318.
5. Martin T.M., Smith J.R., Rosenbaum J.T. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumat.* 2002. Vol. 14. № 4. P. 337–341.
6. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А. и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология.* 2013. № 51. С. 182.
7. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliacos X. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. Suppl. 2. P. ii3.
8. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А. и др. Взаимосвязь между поражением сердца и другими клиническими проявлениями анкилозирующего спондилита // *Научно-практическая ревматология.* 2010. № 5. P. 32–36.
9. Brewerton D.A., Hart F.D., Nicholls A. et al. Ankylosing spondylitis and HL-A-27 // *Lancet.* 1973. Vol. 1. № 7809. P. 904–907.
10. Feltkamp T.E., Ringrose J.H. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998. Vol. 10. № 4. P. 314–318.
11. Turner M.J., Colbert R.A. HLA-B27 and pathogenesis of spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2002. Vol. 14. № 4. P. 367–372.
12. Khan M.A., Ball E.J. Genetic aspects of ankylosing spondylitis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2002. Vol. 16. № 4. P. 675–690.
13. Goto K., Ota M., Maksymowych W.P. et al. Association between MICA gene A4 allele and acute anterior uveitis in white patients with and without HLA-B27 // *Am. J. Ophthalmol.* 1998. Vol. 126. № 3. P. 436–441.
14. Martin T.M., Kurz D.E., Rosenbaum J.T. Genetics of uveitis // *Ophthalmol. Clin. North Am.* 2003. Vol. 16. № 4. P. 555–565.
15. Tromp G., Kuivaniemi H., Raphael S. Genetic linkage of familial granulomatous, inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16 // *Am. J. Hum. Genet.* 1996. Vol. 59. № 5. P. 1097–1107.
16. El-Shabrawi Y., Wegscheider B.J., Weger M. et al. Polymorphisms within the tumor necrosis factor-alpha promoter region in patients with HLA-B27-associated uveitis: association with susceptibility and clinical manifestations // *Ophthalmology.* 2006. Vol. 113. № 4. P. 695–700.
17. Kuo N.W., Lympany P.A., Menezo V. et al. TNF-857T, a genetic risk marker for acute anterior uveitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. Vol. 46. № 5. P. 1565–1571.
18. Levinson R.D., Martin T.M., Luo L. et al. Killer cell immunoglobulin-like receptors in HLA-B27-associated acute anterior uveitis, with and without axial spondyloarthropathy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. Vol. 51. № 3. P. 1505–1510.
19. Muñoz-Fernández S., Hidalgo V., Fernández-Melón J. et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period // *J. Rheumatol.* 2003. Vol. 6. № 1279. P. 1277–1279.
20. Benitez-Del-Castillo J.M., Garcia-Sanchez J., Iradier T., Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis // *Eye (Lond.)*. 2000. Vol. 14. № 3a. P. 340–343.
21. Gangaputra S., Newcomb C.W., Liesegang T.L. et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases // *Ophthalmology.* 2009. Vol. 116. № 11. P. 2188–2198.
22. Muñoz-Fernández S., García-Aparicio A.M., Hidalgo M.V. et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis // *Eye (Lond.)*. 2009. Vol. 23. № 5. P. 1130–1133.
23. Hesselink D.A., Baarsma G.S., Kuijpers R.W., van Hagen P.M. Experience with cyclosporine in endogenous uveitis posterior // *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36. Suppl. 2. P. 372S–377S.
24. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C. Cyclosporine therapy for uveitis: long-term followup // *J. Ocul. Pharmacol.* 1985. Vol. 1. № 2. P. 369–382.
25. Wakefield D., McCluskey P. Cyclosporine: a therapy in inflammatory eye disease // *J. Ocul. Pharmacol.* 1991. Vol. 7. № 3. P. 221–226.
26. Murphy C.C., Greiner K., Plskova J. et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis // *Arch. Ophthalmol.* 2005. Vol. 123. № 5. P. 634–641.



27. *Kashani S., Mearza A.A.* Uses and safety profile of ciclosporin in ophthalmology // *Expert Opin. Drug Saf.* 2008. Vol. 7. № 1. P. 79–89.
28. *Sfikakis P.P., Theodosiadis P.G., Katsiari C.G. et al.* Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9278. P. 295–296.
29. *Okada A.A.* Cytokine therapy in eye disease // *Arch. Ophthalmol.* 1998. Vol. 116. № 11. P. 1514–1516.
30. *El-Shabrawi Y., Hermann J.* Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis // *Ophthalmol.* 2002. Vol. 109. № 12. P. 2342–2346.
31. *Benitez-del-Castillo J.M., Martinez-de-la-Casa J.M., Pato-Cour E. et al.* Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF-alpha (infliximab) // *Eye (Lond.)*. 2005. Vol. 19. № 8. P. 841–845.
32. *Rudwaleit M., Rodevand E., Holck P.* Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 5. P. 696–701.
33. *Diaz-Llopis M., Garcia-Delpech S., Salom D. et al.* Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 24. № 3. P. 351–361.
34. *Takase K., Ohno S., Ideguchi H.* Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis // *Rheumatol. Int.* 2011. Vol. 31. № 2. P. 243–245.
35. *Foster C.S., Tufail F., Waheed N.K. et al.* Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate // *Arch. Ophthalmol.* 2003. Vol. 121. № 4. P. 437–440.
36. *Taban M., Dupps W.J., Mandell B., Perez V.L.* Etanercept (enbrel)-associated inflammatory eye diseases: case report and review of the literature // *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2006. Vol. 14. № 3. P. 145–150.
37. *Kakkassery V., Mergler S., Pleyer U.* Anti-TNF-alpha treatment: a possible promoter in endogenous uveitis? Observational report on six patients: occurrence of uveitis following etanercept treatment // *Curr. Eye Res.* 2010. Vol. 35. № 8. P. 751–756.
38. *Braun J., Baraliakos X., Listing J.* Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept // *Arthr. Rheum.* 2005. Vol. 52. № 8. P. 2447–2451.
39. *Guignard S., Gossec L., Salliot C. et al.* Efficacy of tumor necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 12. P. 1631–1634.
40. *Schmeling H., Horneff G.* Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2005. Vol. 44. № 8. P. 1008–1011.
41. *Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л., Барскова В.Г. и др.* Терапия псориагического артрита инфликсимабом // *Современная ревматология*. 2009. № 1. С. 29–35.
42. *Coates L.C., McGonagle D.G., Bennett A. et al.* Uveitis and tumor necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. № 5. P. 729–730.
43. *Lim L.C., Fraunfelder F.W., Rosenbaum J.T.* Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study // *Arthritis. Rheum.* 2007. Vol. 56. № 10. P. 3248–3252.
44. *Cobo-Ibáñez T., del Carmen Ordóñez M., Muñoz-Fernández S.* Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? // *Rheumatology (Oxford)*. Vol. 47. № 5. P. 731–732.
45. *Hale S., Lightman S.* Anti-TNF therapies in management of acute and chronic uveitis // *Cytokine*. 2006. Vol. 33. № 4. P. 231–237.
46. *Sieper J., Koenig A., Baumgartner S. et al.* Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 226–229.
47. *Rosenbaum J.* Effect of etanercept on iritis in patients with ankylosing spondylitis // *Arthr. Rheum.* 2004. Vol. 50. № 11. P. 3736–3737.
48. *Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцова О.А. и др.* Влияние анти-ФНО-терапии на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология*. 2013. № 51. С. 181.
49. *Larson T., Nussenblatt R.B., Sen H.N.* Emerging drugs for uveitis // *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2011. Vol. 16. № 2. P. 309–322.

Clinical features and treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis

A.A. Godzenko¹, I.Yu. Razumova²

¹ State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education' of the Ministry of Health of Russia

² Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Alla Aleksandrovna Godzenko, alla1106@mail.ru

Uveitis is one of the most common extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis (20–40% of cases). The article addresses current strategy of treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis taking into account clinical manifestations and disease state. The role of tumor necrosis factor inhibitors is discussed in the treatment of patients with ankylosing spondylitis and uveitis.

Key words: ankylosing spondylitis, uveitis, acute anterior uveitis, monoclonal antibodies, tumor necrosis factor



ГБОУ ВПО
«Новосибирский
государственный
медицинский
университет»,
кафедра терапии,
гематологии
и трансфузиологии
ФПК и ППВ

Глюкозамин и хондроитина сульфат в терапии остеоартроза

Е.В. Зонова

Адрес для переписки: Елена Владимировна Зонова, elena_zonova@list.ru

Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что хондроитина сульфат и глюкозамин оказывают влияние на метаболизм хрящевой ткани и угнетают активность локального воспаления при остеоартрозе (ОА). Как высокоэффективные препараты симптоматического воздействия, обладающие хорошим профилем безопасности, сульфат и гидрохлорид глюкозамина рекомендованы при ОА в качестве монотерапии или в сочетании с хондроитином. Среди средств с симптоматическим и структурно-модифицирующим эффектом следует выделить препарат Терафлекс. Его новая форма – Терафлекс Адванс, содержащая не только хондроитина сульфат и глюкозамин, но также ибупрофен, позволяет контролировать боль при инициации терапии и обострениях ОА. Препарат имеет доказательную базу, подтвержденную в том числе в ходе открытых отечественных исследований. Ведущие международные комитеты по проблемам остеоартроза EULAR и OARSI рекомендуют включать хондроитина сульфат и глюкозамин в терапию остеоартроза в качестве препаратов, оказывающих структурное воздействие и способствующих клиническому улучшению.

Ключевые слова: хондроитина сульфат, глюкозамин, остеоартроз

Остеоартроз (ОА) – заболевание, которое клинически проявляется болью в суставах и неуклонным прогрессированием функциональных нарушений. ОА является основной причиной инвалидизации среди взрослого населения. В возрасте 60 лет и старше распространенность симптомного ОА колен-

ных суставов составляет около 10% у мужчин и 13% у женщин. Риск развития клинически выраженного ОА возрастает до 60% у пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м². Общеизвестным считается факт влияния сопутствующих заболеваний на развитие и прогрессирование ОА с последующей инвалидизацией.

Нередко ОА относят к дегенеративным заболеваниям суставов. Это не отражает истинной природы заболевания, поскольку ОА – процесс аномального ремоделирования тканей сустава, управляемый множеством медиаторов воспаления в пределах пораженного сустава. К наиболее распространенным факторам риска ОА относят возраст, пол, травмы, ожирение, генетическую предрасположенность, аномалии развития скелета.

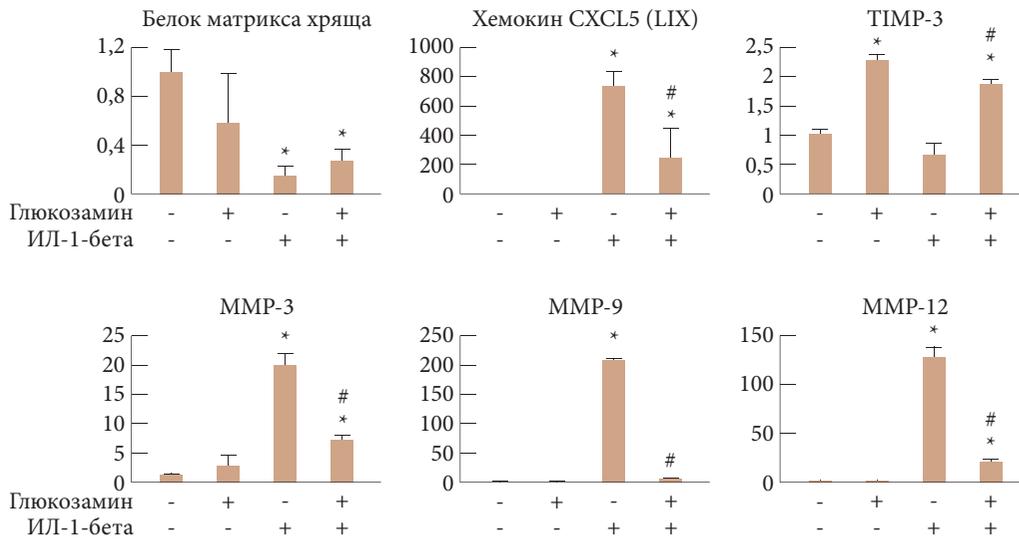
Изменение структуры матрикса хряща рассматривается как приоритетное нарушение, определяющее степень снижения толерантности к нагрузке и исход заболевания. В настоящее время основные дискуссии разворачиваются вокруг первичности морфологических изменений при ОА и соответственно выбора точки приложения медикаментозного воздействия. Первое клиническое проявление ОА – нагрузочная боль. Поскольку хрящ не содержит нервных окончаний, причину боли при ОА принято объяснять поражением субхондральной кости, синовии и параартикулярных структур – связок и мышц. Морфологические изменения и прогрессирование ОА на много лет опережают клинические проявления болезни. Первичный рентгенологический



признак ОА – сужение суставной щели, отражающее степень изменений в субхондральном хряще. Все структуры сустава последовательно вовлекаются в патологический процесс, что определяет полиморфизм заболевания. Характеристика суставного синдрома и степень прогрессирования ОА зависят от индивидуальных клинических, генетических особенностей пациента, калибра и количества суставов, вовлеченных в деструктивный процесс, сопутствующих заболеваний. Многообразие клинических проявлений, быстрота формирования функциональных нарушений и инвалидизации больных ОА определяют интенсивность исследований в данной области ревматологии. Ведущие ревматологические ассоциации рекомендуют врачам общей практики и ревматологам использовать на ранних стадиях болезни нефармакологические методы лечения в комбинации с обезболивающей терапией. В основе терапии должны лежать изменение образа жизни и условий труда, укрепление мышц, использование вспомогательных устройств. Данный подход улучшает функцию суставов и качество жизни пациента за счет уменьшения боли и в минимальной степени способен изменить скорость прогрессирования ОА. Эффективная обезболивающая терапия (анальгетики или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) характеризуется высокой частотой побочных эффектов и может сопровождаться дестабилизацией сопутствующих заболеваний (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, функциональные и органические расстройства желудочно-кишечного тракта). На поздних стадиях в качестве основных методов рассматриваются ортопедические и хирургические вмешательства, призванные изменить степень сформированных функциональных нарушений. Основными проблемами остаются скорость прогрессирования ОА и восстановление поврежденных

структур сустава. Воздействию на метаболизм хряща и субхондральной кости принадлежит главная роль в медикаментозной терапии ОА. Согласно клиническим и наблюдательным исследованиям имеются неоспоримые доказательства эффективности препаратов медленного действия – так называемых хондропротекторов. Как показали результаты клинических исследований, глюкозамин [1, 2] и хондроитина сульфат [3, 4] облегчают симптомы ОА [5], что, вероятно, обусловлено их противовоспалительными свойствами. Тем не менее клиническая эффективность этих препаратов остается предметом дискуссий [4, 6]. Расхождения в оценке хондропротекторов связаны с развитием первичного и вторичного процессов, генетическими различиями включенных в анализ подгрупп населения, разнородностью клинических форм, объединенных в единую нозологию – ОА. Эффективность использования глюкозамина в виде двух химических форм – сульфата и гидрохлорида исследовалась *in vivo* на моделях и в клинических исследованиях. Особое внимание уделялось фармакокинетику, побочным реакциям, сходству и различию эффектов представленных форм глюкозамина, а также их комбинаций с хондроитина сульфатом. Большинство эффектов глюкозамина наблюдалось при использовании глюкозамина сульфата. Обе соли глюкозамина ингибируют влияние интерлейкина (ИЛ) 1-бета, ядерного фактора каппа В (nuclear factor-kappa B, NF-kB), индуцируемой формы синтазы оксида азота, циклооксигеназы-2, следствием чего являются противовоспалительные эффекты в культуре тканей [7]. Кроме того, глюкозамина гидрохлорид ингибирует активность металлопротеиназ, что определяет его противовоспалительные эффекты [8]. Глюкозамина гидрохлорид протестирован в комбинации с хондроитина сульфатом в эксперименте. Противовоспалительные эффекты и ингибирование ката-

болических реакций показаны при использовании как монотерапии глюкозамином, так и в комбинации с хондроитина сульфатом, что продемонстрировало их синергетический эффект [9]. Глюкозамина сульфат и гидрохлорид в модели коллагениндуцированного ОА оценивали по влиянию на деградацию хряща, воспаление синовиальной оболочки, костную резорбцию. Глюкозамина сульфат не влиял на формирование остеофитов при гистологической оценке. Между тем глюкозамина гидрохлорид значительно снижал прогрессирование формирования новых костных структур, ассоциированное с ингибированием продукции провоспалительного ИЛ-6 и индукцией противовоспалительного ИЛ-10 в синовиальной оболочке [10]. Влияние глюкозамина гидрохлорида в комбинации с хондроитина сульфатом на уменьшение боли и прогрессирование ОА в эксперименте подтверждено различными исследователями [11]. По результатам исследований *in vitro* и *in vivo* обе формы глюкозамина показали достоверное влияние на состояние тканей сустава при ОА. Однако на данном этапе невозможно сделать вывод о преимуществах отдельных химических форм препарата [7]. Систематический обзор, являющийся основой для рекомендаций OARSI (Osteoarthritis Research Society International – Международное научно-исследовательское общество по проблеме остеоартрита) по лечению ОА тазобедренных и коленных суставов, в последнем обновлении основан на результатах 19 плацебоконтролируемых исследований. В 16 из них использовали препараты глюкозамина сульфата (в 13 – пероральную форму, в 2 – внутримышечную и в 1 – внутрисуставную), в 3 – глюкозамина гидрохлорид. Обзор показал, что препараты глюкозамина обладали умеренной симптоматической эффективностью, значимые различия в эффекте между формами препарата отсутствовали.



* $p < 0,05$ в сравнении с необработанной культурой.

$p < 0,05$ в сравнении с воздействием ИЛ-1-бета.

MMP – matrix metalloproteinase, матриксная металлопротеиназа.

TIMP-3 – tissue metalloproteinase inhibitor 3, тканевой ингибитор MMP-3.

Рис. 1. Эффекты глюкозамина и ИЛ-1-бета в культуре хондроцитов (метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени). Данные представлены в виде среднего значения + стандартная ошибка среднего значения

ли [12]. Результаты исследований с использованием глюкозамина гидрохлорида были однородными, а исследования с применением глюкозамина сульфата имели несопоставимые для сравнения критерии протокола. По результатам метаанализов глюкозамин признан безопасным лекарственным средством. Тем не менее о некоторых потенциальных побочных эффектах забывать не стоит. Первый и наиболее очевидный – аллергическая реакция при непереносимости моллюсков в анамнезе. Кроме того, глюкозамина сульфат присутствует в препарате в сочетании с натрия хлоридом, количество которого достигает 30% суточного потребления соли. Это касается прежде всего пациентов с артериальной гипертензией [13]. Наконец, глюкозамин способен влиять на метаболизм глюкозы и вызывать инсулинорезистентность [14]. Именно поэтому при длительном лечении пациентов с сахарным диабетом следует контролировать состояние углеводного обмена. Очевидно, что необходимы даль-

нейшие исследования для определения долгосрочных эффектов глюкозамина в отношении чувствительности к инсулину. Предполагается, что эффективность терапии глюкозамином и хондроитина сульфатом более высокая при прогрессирующем течении ОА, у пациентов с выраженными болевыми ощущениями, которые определены эффектами ИЛ-1-бета. В исследовании J.N. Gouze и соавт. (2006) глюкозамин блокировал ИЛ-1-индуцированную экспрессию матричных протеаз, таких как MMP-3, MMP-9, MMP-10, MMP-12, ADAMTS-1, провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, что может объяснять клинические эффекты препарата (рис. 1) [15]. Для изучения предполагаемых внутриклеточных мишеней глюкозамина и хондроитина сульфата, а также влияния на метаболизм хряща V. Calamia и соавт. (2010) был проведен спектрометрический анализ белков в культуре хондроцитов в условиях экзогенного присутствия глюкозамина и/или

хондроитина сульфата при ИЛ-1-бета-стимуляции [16]. Выделено 35 белков, отвечающих за передачу сигнала, энергетический потенциал клетки, синтез, окислительно-восстановительные и обменные процессы в хондроцитах. Отдельно выделены белки, модулируемые воздействием глюкозамина или хондроитина сульфата либо их совместным присутствием (рис. 2). В культуре хондроцитов при сочетании воздействия глюкозамина и хондроитина сульфата отмечен синергетический эффект двух составляющих. Некоторые из белков – HSPB1, DPYL2, PGAM1, TAGL2 – синтезируются в хондроцитах только при совместном использовании глюкозамина и хондроитина сульфата. Показано, что 25% белков, модулируемых глюкозамином, участвуют в передаче сигнала, 15% – в окислительно-восстановительных реакциях и стресс-ответе, 25% – в синтезе белка. В то же время хондроитина сульфат влияет в основном на производство энергии (31%) и метаболические функции (13%), снижая уровень экспрессии анализируемых белков. Исследование продемонстрировало не только возможность использования указанных белковых структур как маркеров эффективности лечения ОА, но и влияние данных препаратов на фундаментальные аспекты метаболизма хондроцитов. Под влиянием хондроитина сульфата увеличивается синтез гиалуроновой кислоты в синовиоцитах [17]. Последние метаанализы подтвердили значимое влияние хондроитина сульфата на замедление темпов утраты хряща при ОА [18, 19]. В ряде клинических исследований проанализирована обоснованность комбинированного приема хондроитина сульфата и глюкозамина. Основным показателем эффективности терапии стало 20%-ное уменьшение боли в коленных суставах от исходного уровня в течение 24 недель. В отличие от комбинированного



приема глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата, монотерапия этими препаратами достоверно не отличалась от терапии плацебо по влиянию на динамику минимальной боли. Но для пациентов с умеренной и сильной болью в начале исследования скорость наступления эффекта (критерии OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – оценка исходов ревматоидного артрита в клинических исследованиях)) была значительно выше при комбинированной терапии [20]. Скорее всего противоречия в результатах исследований по эффективности препаратов хондроитина сульфата и глюкозамина в клинической практике объясняются интерпретацией полученных данных. Так, в Северной Америке сульфат или гидрохлорид глюкозамина, хондроитина сульфат считаются нутрицевтиками, в то время как в большинстве европейских стран они продаются в качестве лекарственных средств. Таким образом, производство и реализация хондропротекторов в Европе осуществляется в соответствии со стандартами, разработанными для фармакологических препаратов. По результатам анализа сырья в Северной Америке были получены данные, свидетельствующие о различиях в содержании действующего вещества [21]. Наиболее значимые результаты (исследование GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial – Исследование применения глюкозамина/хондроитина при артрите)) были получены в клинических исследованиях комбинированных форм хондроитина сульфата натрия с глюкозамина гидрохлоридом. Авторы объясняют это увеличением биодоступности препаратов. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. Следует отметить, что некоторые препараты глюкозамина содержат дополнительные соли или соединения, способные влиять на метаболизм глюкозамина [22]. Кроме особенностей продукта

исследования, на результаты исследования безусловно влияет его дизайн и популяция пациентов, включенных в анализ [23]. Кокрановская база данных систематических обзоров по глюкозамину включает 20 исследований с участием 2570 пациентов. Последовательная оценка качества доказательств, отношения «польза – риск» показала, что глюкозамин уменьшал боль и улучшал физическую функцию с очень низкой токсичностью и с уровнем доказательности от умеренной до высокой [24]. Результаты исследования рентгенологического прогрессирования ревматоидного артрита на фоне приема глюкозамина продемонстрировали положительную динамику ширины рентгеновской суставной щели через 36 месяцев терапии. У пациентов с менее тяжелыми рентгенологическими изменениями коленных суставов получена более значимая морфологическая динамика при приеме глюкозамина. Кроме того, как было показано ранее, глюкозамин облегчал симптомы ОА независимо от базовой ширины суставной щели у пациентов с остеоартритом коленных суставов I и II рентгенологической стадии [25]. Вместе с тем, если в течение 6 месяцев эффект от хондропротективной терапии отсутствует, следует пересмотреть необходимость ее дальнейшего проведения. Использование глюкозамина и хондроитина сульфата не изменяет уровень эстрадиола в сыворотке крови больных раком молочной железы, в связи

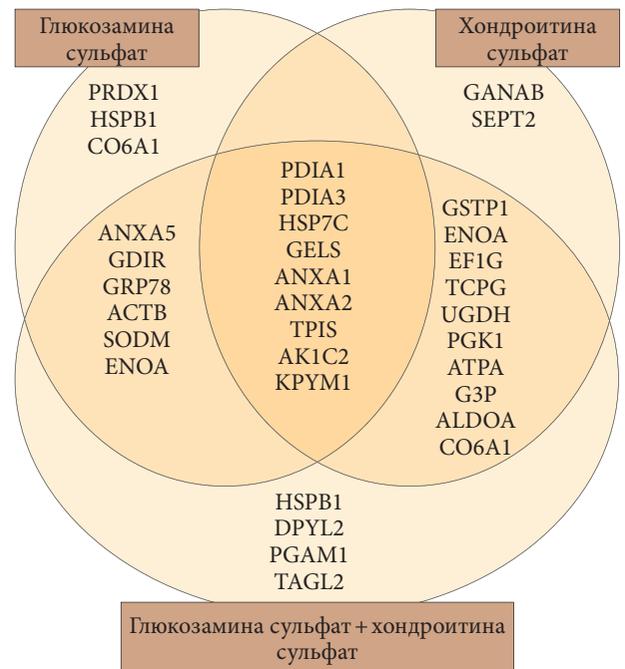


Рис. 2. Модуляция белков в культуре хондроцитов на фоне терапии глюкозамина сульфатом, хондроитина сульфатом и при их одновременном использовании

с чем оценивается как безопасный подход в контроле боли в суставах, вызванной приемом ингибитора ароматазы [26]. Десятилетнее проспективное наблюдение когорты из 76 904 мужчин и женщин, использовавших глюкозамин и хондроитина сульфат, продемонстрировало 35–45%-ное снижение риска аденокарциномы. Причем максимальное снижение риска было связано с интенсивным использованием глюкозамина [27]. Эффективным и безопасным препаратом в лечении больных ОА признан препарат Терафлекс,

Таблица. Отмена ибупрофена в группах больных, получавших постоянную или интермиттирующую терапию препаратом Терафлекс

Отмена ибупрофена	Постоянное лечение	Интермиттирующее лечение
	1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 50)
Через 1 месяц лечения	2%	0%
Через 3 месяца лечения	18,3%	12%
Через 6 месяцев лечения	23%	7,1%
Через 9 месяцев лечения	34,4%	34,1%



1 капсула которого содержит 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата. В состав препарата Терафлекс Адванс кроме глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата входит ибупрофен (в 1 капсуле – 100 мг). Комбинация глюкозамина и ибупрофена обеспечивает синергетический обезболивающий эффект, в связи с чем использование малых доз НПВП позволяет достигать выраженного клинического эффекта. Это крайне важно на начальных этапах терапии ОА, когда обезболивание является приоритетным направлением в улучшении качества жизни пациента. Снижение дозы НПВП с сохранением эффективности терапии особенно важно для популяции больных старших возрастных групп с высоким уровнем коморбидности. Применение препарата Терафлекс Адванс повышает приверженность лечению и снижает лекарственную нагрузку. Терапевтическая активность препарата Терафлекс имеет собственную доказательную базу. Как показали результаты открытого исследования, проведенного в Институте ревматологии

РАМН, к концу 3-го месяца лечения снижался уровень боли, скованности, улучшался функциональный статус больных. Треть пациентов к 12 месяцам терапии отказались от приема ибупрофена независимо от режима приема препарата Терафлекс (постоянного или курсового). Таким образом, интермиттирующая терапия препаратом Терафлекс (3 месяца – лечение, 3 месяца – перерыв) и постоянный прием препарата характеризовались одинаковой эффективностью в отношении влияния на боль, функцию суставов, снижение дозы применяемых НПВП и длительность последствия (таблица) [28]. Исследование комбинированной формы Терафлекса с ибупрофеном продемонстрировало хорошую переносимость, быстрое уменьшение боли, превышающее по скорости эффект изолированного использования Терафлекса или ибупрофена. Терафлекс Адванс рекомендован для лечения больных ОА в момент инициации терапии с последующим переводом пациентов на форму Терафлекса без НПВП [29]. Таким образом, возможности лечения больных с ОА включа-

ют препараты, улучшающие качество жизни с минимальным риском побочных эффектов. Класс хондропротекторов, рекомендованный Международными комитетами EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская противоревматическая лига) и OARSI для лечения ОА, содержит хондроитина сульфат, соли глюкозамина в виде монотерапии или в комбинации. Использование этих лекарственных форм позволяет снизить боль, улучшить функциональные возможности больного ОА. Структурно-модифицирующий эффект выражается главным образом в замедлении рентгенологического прогрессирования заболевания.

Разработка новых лекарственных средств, позволяющих контролировать боль и влияющих на структурные составляющие сустава как органа при ОА, – задача крайне сложная. В настоящее время применение препаратов с высокой доказательной базой эффективности и безопасности на доклиническом уровне, в клинических исследованиях позволяет изменить исходы болезни и считается приоритетным. ☺

Литература

1. *Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al.* Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Lancet*. 2001. Vol. 357. № 9252. P. 251–256.
2. *Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 18. № 2. CD002946.
3. *Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S.* A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 2000. Vol. 27. № 1. P. 205–211.
4. *Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F. 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 // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. № 2. P. 524–533.
5. *McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T.* Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis // *JAMA*. 2000. Vol. 283. № 11. P. 1469–1475.
6. *Reichenbach S., Sterchi R., Scherer M. et al.* Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 8. P. 580–590.
7. *Henrotin Y., Mobasheri A., Marty M.* Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? // *Arthritis Res. Ther.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 201.
8. *McCulloch D.R., Wylie J.D., Longpre J.M. et al.* 10mM glucosamine prevents activation of proADAMTS5 (aggrecanase-2) in transfected cells by interference with post-translational modification of furin // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18. № 3. P. 455–463.
9. *Chan P.S., Caron J.P., Orth M.W.* Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants // *Am. J. Vet. Res.* 2005. Vol. 66. № 11. P. 1870–1876.
10. *Ivanovska N., Dimitrova P.* Bone resorption and remodeling in murine collagenase-induced osteoarthritis after administration of glucosamine // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13. № 2. R44.
11. *McCarthy G., O'Donovan J., Jones B. et al.* Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of



ТЕРАФЛЕКС®

**КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО: ТЕРАФЛЕКС® ЗАМЕДЛЯЕТ
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА***

СОДЕРЖИТ РОДСТВЕННЫЕ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ КОМПОНЕНТЫ В ДОКАЗАННО
ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗИРОВКАХ.



ТЕРАПИЯ
БОЛЕВОГО СИНДРОМА
И ОБОСТРЕНИЙ

Терафлекс Адванс

- глюкозамина сульфат - 250 мг.
- хондроитина сульфат натрия - 200 мг.
- ибупрофен - 100 мг.

Рег. уд. № ЛС-002678 от 13.08.2010, П № 015287/01 от 05.06.2009



ДЛЯ
ОСНОВНОГО КУРСОВОГО
ПРИМЕНЕНИЯ

Терафлекс

- глюкозамина гидрохлорид - 500 мг.
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг.

*Профессор Светлова М.С. «Влияние длительной терапии Терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза», Современная ревматология №2, 2010

ТЕРАФЛЕКС. ПРОДЛИТЕ МОЛОДОСТЬ СУСТАВОВ!

ЗАО Байер, 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2., Тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02





- glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis // *Vet. J.* 2007. Vol. 174. № 1. P. 54–61.
12. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. 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. Vol. 18. № 4. P. 476–499.
 13. Adrogué H.J., Madias N.E. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 19. P. 1966–1978.
 14. Dostrovsky N.R., Towheed T.E., Hudson R.W., Anastassiades T.P. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature // *Osteoarthritis Cartilage.* 2011. Vol. 19. № 4. P. 375–380.
 15. Gouze J.N., Gouze E., Popp M.P. et al. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1beta // *Arthritis Res. Ther.* 2006. Vol. 8. № 6. R173.
 16. Calamia V., Ruiz-Romero C., Rocha B. et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. № 4. R138.
 17. David-Raoufi M., Deschrevel B., Leclercq S. et al. Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synoviocytes through differential regulation of hyaluronan synthases: Role of p38 and Akt // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. № 3. P. 760–770.
 18. Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J. et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis // *Rheumatol. Int.* 2010. Vol. 30. № 3. P. 357–363.
 19. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18. Suppl. 1. P. S28–31.
 20. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 8. P. 795–808.
 21. Russell A.S., Aghazadeh-Habashi A., Jamali F. Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products // *J. Rheumatol.* 2002. Vol. 29. № 11. P. 2407–2409.
 22. Laverty S., Sandy J.D., Celeste C. et al. Synovial fluid levels and serum pharmacokinetics in a large animal model following treatment with oral glucosamine at clinically relevant doses // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 1. P. 181–191.
 23. Reginster J.Y. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56. № 7. P. 2105–2110.
 24. Bruyère O., Burllet N., Delmas P.D. et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system // *BMC Musculoskelet Disord.* 2008. Vol. 9. № 165.
 25. Bruyère O., Honore A., Ethgen O. et al. Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from a 3-year prospective, placebo-controlled study evaluating the effect of glucosamine sulfate // *Osteoarthritis Cartilage.* 2003. Vol. 11. № 1. P. 1–5.
 26. Briot K., Tubiana-Hulin M., Bastit L. et al. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. Vol. 120. № 1. P. 127–134.
 27. Brasky T.M., Lampe J.W., Slatore C.G., White E. Use of glucosamine and chondroitin and lung cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort // *Cancer Causes. Control.* 2011. Vol. 22. № 9. P. 1333–1342.
 28. Алексеева Л.И. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза // *Русский медицинский журнал.* 2012. № 7. С. 389–393.
 29. Алексеева Л.И., Шаранова Е.Л. Хондроитина сульфат в лечении остеоартроза // *Русский медицинский журнал.* 2009. № 21. С. 1448–1452.

Glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis

Ye.V. Zonova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Novosibirsk State Medical University', Hematology and Transfusion medicine Department of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians

Contact person: Yelena Vladimirovna Zonova, elena_zonova@list.ru

The results of experimental and clinical studies have provided evidence to the effects of chondroitin sulfate and glucosamine on cartilage metabolism and local inflammation in osteoarthritis (OA). Glucosamine sulfate/hydrochloride alone or in combination with chondroitin is characterized by good safety profile and recommended for symptomatic treatment of OA. Theraflex is an agent with symptomatic and structure-modifying activity. Its new pharmaceutical form – Theraflex Advance – contains chondroitin sulfate, glucosamine and ibuprofen and may be used for pain control during therapy initiation or OA exacerbations. Efficacy and safety of Theraflex has been confirmed in numerous studies including open-label studies in Russia. Chondroitin sulfate and glucosamine have been recommended by European League Against Rheumatism (EULAR) and Osteoarthritis Research Society International (OARSI) for symptomatic and structure-modifying treatment of OA.

Key words: chondroitin sulfate, glucosamine, osteoarthritis

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на первое полугодие 2014 года
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации**

5 февраля	<p>«Генитальные инфекции и патология шейки матки: клиника, диагностика, лечение»</p> <p>Председатель и научный руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
14 февраля	<p>Первая Российская научно-практическая конференция «Клиническая сомнология»</p> <p>Организаторы: Межрегиональная общественная организация «Ассоциация сомнологов», ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Президент конференции: профессор Р.В. Бузунов, президент Межрегиональной общественной организации «Ассоциация сомнологов», заведующий отделением медицины сна ФГБУ «Клинический санаторий “Барвиха”» УД Президента РФ, кафедра медицинской реабилитации, лечебной физкультуры, физиотерапии и курортологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Научно-консультативный совет: В.Н. Абросимов, В.Ф. Казаков, С.В. Клеменков, А.Н. Куликов, А.Ю. Литвин, О.В. Лышова, А.М. Найдич, В.Э. Олейников, И.Е. Чазова</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
25 февраля	<p>III Научно-практическая конференция по иммунологии «Аутоиммунные и инфекционные заболевания»</p> <p>Председатель и научный руководитель: профессор Ю.П. Резников, главный внештатный специалист по клинической иммунологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
12 марта	<p>XVII Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии в современном мире»</p> <p>Председатель и научный руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
21 марта	<p>XIX Научно-практическая конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»</p> <p>Председатели и научные руководители: профессор А.С. Лопатин, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов; профессор В.С. Козлов, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ; чл.-корр. РАМН Г.З. Пискунов, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
2–5 апреля	<p>III Российский мастер-класс с международным участием «Современная функциональная ринопластика»</p> <p>Председатель и научный руководитель: профессор А.С. Лопатин, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов</p> <p>Место проведения: ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ (Вольнская)</p>
24 апреля	<p>XV Юбилейная научно-практическая конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»</p> <p>Председатель и научный руководитель: профессор Л.А. Горячкина, главный аллерголог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
20 мая	<p>VI научно-практическая конференция по офтальмологии</p> <p>Председатели и научные руководители: академик РАМН С.Э. Аветисов, главный офтальмолог Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН; профессор В.П. Еричев, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН; профессор И.Э. Иошин, заведующий отделением офтальмологии ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>

**Адреса проведения мероприятий
уточнять на сайте или по указанным телефонам**

Организационная поддержка:
Информационно-выставочная компания **ООО «МедЗнания»**
Тел.: +7(495) **614-40-61, 614-43-63**, e-mail: **medicinet@mail.ru**
Подробная информация о конференции на **www.medq.ru**



Значение витамина D в терапии остеопороза

И.С. Дыдыкина, П.С. Дыдыкина, О.Г. Алексеева

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, dydykina_is@mail.ru

В статье дан обзор проблемы одного из самых распространенных в популяции заболеваний – остеопороза. Показана роль витамина D в костном обмене, нормальном функционировании мышечной ткани и нервной системы. Акцент сделан на профилактике остеопоротических переломов и падений препаратами витамина D. Перечислены преимущества применения активных метаболитов витамина D₃ перед препаратами нативного витамина D.

Ключевые слова: остеопороз, перелом, минеральная плотность кости, витамин D, альфакальцидол

Введение

Остеопороз – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и, следовательно, к повышению риска возникновения переломов [1]. Заболевание встречается во всех возрастных группах, диагностируется как у женщин, так и у мужчин. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально причислила остеопороз к десяти важнейшим хроническим заболеваниям человечества. Это широко распространенное заболевание имеет четкое определение и методы диагностики, хорошо поддается лечению и профилактике. Долгое время остеопороз

может протекать бессимптомно, и часто первым признаком болезни является перелом. Именно переломы, связанные с остеопорозом, представляют огромную социальную и экономическую проблему, являясь причиной низкого качества жизни больных, их инвалидизации и преждевременной смерти. Установлена прямая зависимость между увеличением доли пожилых людей среди населения разных стран мира и распространенностью остеопороза и его осложнений. По прогнозам экспертов, к 2050 г. в Европе частота переломов бедра увеличится на 46% по сравнению с показателем 1990 г. [2]. При этом специалисты подчеркивают, что остеопороз – заболевание, которое можно предупредить и излечить. На сегодняшний день определены фак-

торы риска и механизм патогенеза заболевания, разработаны методы первичной и вторичной профилактики остеопороза, совершенствуются способы лечения с использованием различных групп лекарственных препаратов.

Биологическая роль витамина D

Особое место в патогенезе и лечении остеопороза отводится витамину D, который рассматривается как стероидный прогормон, преобразующийся в организме в активный метаболит – D-гормон. Основным источником витамина D является его эндогенное образование в коже под действием солнечного света. Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению двух форм витамина: D₂ и D₃, которые оказывают мощное регулирующее влияние на обмен кальция, а также выполняют ряд других важных биологических функций [3].

Витамин D₂ (эргокальциферол) относится к числу жирорастворимых витаминов, поступает в организм с пищей и содержится преимущественно в рыбьем жире, жирных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), сливочном масле, молоке, злаковых, яичном желтке. Всасывание витамина D происходит в проксимальном отделе тонкой кишки обязательно



в присутствии желчи и зависит от ее количества. В крови большая часть витамина D находится в связанном состоянии с гамма-глобулинами и альбуминами. Витамин D депонируется главным образом в жировой ткани; метаболизируется с образованием производных, оказывающих сходное с витамином D₃ действие. Препараты витамина D применяются в медицине для профилактики и лечения рахита у детей, уменьшения гипокальциемии при хронической почечной недостаточности, при лечении тяжелых форм мальабсорбции кальция [3, 4].

Уровень потребления, как и основной источник поступления витамина D, в разных странах варьирует. Например, в Великобритании женщины в среднем потребляют 148 МЕ (3,7 мкг) витамина D в день, причем с рыбой поступает 30% [5], а в Японии – 284 МЕ (7,1 мкг), из них с рыбой поступает 90% [6]. В большинстве стран мира основным пищевым источником витамина D служат молоко и молочные продукты, растительные масла, обогащенные витамином D. В 17 странах мира этим витамином в обязательном порядке обогащаются маргарин. Подобные продукты, содержащие биологически активные добавки, составляют основу лечебно-профилактического питания, применяемого для предотвращения потерь костной ткани.

У всех приверженцев вегетарианства повышен риск гиповитаминоза D, поскольку основным источником этого витамина в пищевом рационе являются продукты животного происхождения [7]. Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется из находящегося в коже предшественника (провитамина D₃ – 7-дигидрохолестерина) под влиянием ультрафиолетового света В-диапазона и тепла. Физиологический уровень витамина D₃ зависит от пигментации кожи, географической широты региона проживания [1], продолжительности дня, времени года, погодных условий и площади кожного покрова, не прикрыто-

го одеждой, и не зависит от поступления извне. Зимой в странах, расположенных в северных широтах, большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и в период с октября по март синтез витамина D практически отсутствует [8]. После образования в коже витамин D гидроксилируется в печени до 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) – основного циркулирующего метаболита витамина D и наиболее надежного показателя статуса этого витамина в организме. Далее, для проявления физиологической активности, 25(OH)D метаболизируется в почках до активной формы – 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D). Регуляция синтеза 1,25(OH)₂-витамина D₃ в почках является непосредственной функцией циркулирующего в крови паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого активного метаболита витамина D₃, так и концентрация ионизированного кальция в плазме крови. Образование 1,25(OH)₂D увеличивается под действием ПТГ, кальция и фосфата сыворотки крови. Другие ткани также способны локально вырабатывать 1,25(OH)₂D. Примерно 80% витамина D в организме образуется эндогенно и около 20% поступает из экзогенных источников (питание и пищевые добавки).

В кишечнике витамин D₃ регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция – процесс, почти полностью зависящий от действия этого гормона, а в почках он, наряду с другими кальциемическими гормонами, регулирует реабсорбцию кальция в петле нефрона. Указанный метаболит повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса. Вместе с тем он увеличивает активность и число остеокластов, тем самым стимулируя костную резорбцию. Однако в некоторых исследованиях показано, что под его влиянием

происходит подавление имеющейся повышенной костной резорбции. Метаболиты витамина D₃ способствуют формированию микрозолей в костях и заживлению микропереломов, повышая таким образом прочность и плотность костной ткани.

Когда все тело подвергается воздействию солнечных лучей в дозе, вызывающей легкую эритему, содержание витамина D₃ в крови увеличивается так же, как и после приема внутрь 10 000 МЕ витамина D₃. При этом концентрация 25(OH)-витамина D может достигать 150 нг/мл без какого-либо отрицательного влияния на обмен кальция [9]. Среднее ежедневное облучение солнечным светом летом эквивалентно пероральному приему примерно 20 000 МЕ витамина D. Необходимо в добавках и диете возникает только тогда, когда облучения кожи недостаточно для образования нужных количеств витамина D₃. С возрастом способность кожи производить витамин D₃ уменьшается, после 65 лет она может снижаться более чем в 4 раза [10, 11].

Недостаточное образование витамина D в организме может привести к снижению уровня 1,25(OH)₂D и, как следствие, к нарушению всасывания кальция. Снижение уровня кальция в плазме крови и уменьшение 1,25(OH)₂D, в свою очередь, могут способствовать пролиферации клеток паративидной железы и увеличению секреции ПТГ. Такой вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменения костной архитектуры, что приводит к остеопорозу, а следовательно, к повышению риска развития переломов [12].

Значение дополнительного приема витамина D в предупреждении переломов и падений

В настоящее время доказано, что прием витамина D способствует уменьшению риска переломов.



Так, В. Dawson-Hughes и соавт. в течение трех лет наблюдения оценивали частоту внепозвоноковых переломов у мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше [13]. В группе пациентов, получавших 700 МЕ витамина D и 500 мг кальция в сутки, переломы возникли у 11 из 187 человек, а в группе, получавшей плацебо, – у 26 из 202 человек ($p = 0,02$). Другое исследование [14] продемонстрировало, что прием витамина D в дозе 800 МЕ в день и 100 000 МЕ один раз в 4 месяца снижает частоту всех переломов на 22%, переломов шейки бедра, запястья, предплечья или позвонков – на 33%. При приеме витамина D в дозе 400 МЕ/сут в комбинации с кальцием 1000 мг/сут число переломов у пациентов обоего пола снизилось на 16%, у женщин – на 22% [12].

Уменьшение образования витамина D также ведет к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальцийзависимыми процессами. Рецепторы $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ присутствуют в мембране мышечных клеток, где они регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где они участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Дефицит витамина D_3 вносит свой «вклад» в нарушение двигательной активности, координации движений и, как следствие, повышает риск падений, прежде всего у пожилых пациентов.

Падения представляют собой серьезную медико-социальную проблему. Так, в Великобритании 30% женщин и 23% мужчин в возрасте 65–69 лет, 50% женщин и 30% мужчин в возрасте старше 85 лет падают по крайней мере один раз в год. В Ирландии в 2001 г. падения были причиной 52% смертей и 71% койко-дней из-за неумышленных повреждений у пожи-

лых людей. Для сравнения: аварии на дорогах были причиной 12% смертей и 4% койко-дней, пожары – 8% смертей и 1% койко-дней.

При назначении витамина D в дозе 400 МЕ/сут происходит снижение уровня ПТГ, наблюдается увеличение мышечной силы, повышается устойчивость тела и нормализуется артериальное давление, что ведет к уменьшению вероятности падений на 30–40%. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал значительное снижение риска падений у пациентов, принимавших витамин D, по сравнению с контрольными группами [15]. Наблюдение в течение года за большой группой пожилых пациентов показало, что число падений на человека уменьшилось на 50% в группе, получавшей витамин D и кальций, по сравнению с группой, получавшей только кальций [16].

Существуют данные о положительных эффектах витамина D при ряде других заболеваний [4], в том числе при злокачественных образованиях (рак молочной железы, толстой кишки и предстательной железы), аутоиммунных заболеваниях (сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз), инфекциях верхних дыхательных путей, туберкулезе, сердечно-сосудистых заболеваниях (артериальная гипертония, инфаркт миокарда), метаболических нарушениях (сахарный диабет 2 типа).

Нормы потребления витамина D

В физиологических условиях суточная потребность в витамине D варьирует от 200 МЕ у взрослых до 400 МЕ у детей. В настоящее время сформулированы следующие количественные критерии дефицита витамина D по показателю «концентрация $25(\text{OH})$ -витамина D в сыворотке крови»:

- гиповитаминоз – менее 40 нг/мл;
- недостаточность – от 20 нг/мл;
- дефицит – менее 10 нг/мл [10, 17].

При этом у взрослых уменьшение концентрации $25(\text{OH})$ -витамина D

ниже уровня 30 нг/мл сопровождается повышением уровня ПТГ и усилением костной резорбции. В крупном поперечном наблюдательном исследовании, проведенном в разных странах мира, у 2589 женщин с постменопаузальным остеопорозом изучалась распространенность гиповитаминоза D. Концентрация $25(\text{OH})$ -витамина D в сыворотке крови менее 30 нг/мл выявлена более чем у 60% женщин, причем этот показатель не зависел от географического фактора. Отмечено, что доля женщин с гиповитаминозом D среди тех, кто получал лечение по поводу остеопороза (63%), была сопоставимой с долей тех, кто не лечился (66%). В связи с этим сделан вывод о необходимости назначения витамина D при лечении остеопороза антирезорбтивными препаратами [18].

Изучение уровня витамина D в крови в случайной выборке российских женщин в постменопаузе позволило установить высокую частоту (96,5%) различной степени его недостаточности: гиповитаминоз D выявлен у 31,6% обследованных, недостаточность витамина D – у 47,3%, выраженный витамин D дефицит – у 17,6%. Уровень витамина D зависел от времени года: более высокие показатели отмечены в августе – октябре, статистически значимо более низкие – в декабре – марте [19].

В исследовании, проведенном среди жителей Уральского региона пожилого возраста (средний возраст 69 лет), наблюдалась высокая частота дефицита витамина D разной степени выраженности. У пациентов с переломом шейки бедра отмечен тяжелый (меньше 12,5 нмоль/л) и умеренный (12,5–25 нмоль/л) дефицит витамина D (22 и 43% соответственно). У пожилых людей, проживающих независимо, выявлен умеренный и легкий дефицит витамина D (45 и 53% соответственно). Средний уровень витамина D в этой группе составил $28,1 \pm 10,1$ нмоль/л, что достоверно выше, чем у пациентов с переломом шейки бедра ($22,4 \pm 11,4$ нмоль/л).



Статус витамина D у мужчин и женщин внутри групп не различался. Отмечено достоверное снижение концентрации витамина D в организме с возрастом [20].

У детей, подростков и лиц старческого возраста нередко отмечается гиповитаминоз D, особенно в осенне-зимний период, когда недостаточна инсоляция, поэтому им необходимо пребывание на солнце и свежем воздухе.

Согласно данным, представленным в документе «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (2008), среднее потребление витамина D в разных странах варьирует от 2,5 до 11,2 мкг/сут. В США и Канаде рекомендуемая норма потребления витамина D составляет 300–400 МЕ (7,5–10 мкг) в сутки для детей любого возраста и взрослых моложе 50 лет. Установленный уровень потребности – 0–11 мкг/сут. Верхний допустимый уровень потребления – 50 мкг/сут. Уточненная физиологическая потребность для взрослых – 10 мкг/сут, для лиц старше 60 лет – 15 мкг/сут. Физиологическая потребность для детей – 10 мкг/сут. Рекомендуемое потребление витамина D для детей первых трех лет жизни установлено на уровне 400–500 МЕ (10–12,5 мкг) в сутки. Для детей старше трех лет и взрослых суточная потребность в витамине D составляет 100 МЕ (2,5 мкг), увеличиваясь для женщин в период беременности и кормления грудью до 400 МЕ. Для мужчин и женщин от 50 до 70 лет этот показатель равен 400 МЕ, старше 70 лет – 600 МЕ (15 мкг) [21–24]. Повышение нормы потребления витамина D для пожилых людей обусловлено снижением его эндогенного синтеза из-за уменьшения в этом возрасте инсоляции и повышенной склонности к переломам костей. Для лиц, проживающих в районах Крайнего Севера, физиологическая потребность в витамине D составляет 1000 МЕ (25 мкг) в сутки. С целью профи-

лактики остеопороза у людей пожилого возраста чаще используют нативные препараты витамина D₃ в дозе 200–400 МЕ/сут.

Препараты витамина D

Препараты нативного витамина D₃ и его активные метаболиты относятся к числу хорошо переносимых и наиболее безопасных средств для профилактики и лечения остеопороза, что имеет большое практическое значение, поскольку обычно их следует применять достаточно продолжительное время (в течение многих месяцев и даже лет). Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что частота побочных эффектов при применении нативных витаминов D₂ и D₃, а также их активных метаболитов, в частности альфакальцидола, сопоставима [25–27]. К побочным эффектам, связанным с терапией витамином D, относят гиперкальциемию, повышение активности печеночных ферментов, уровней мочевины и креатинина, режесуд и сыпь, повышение артериального давления. При назначении этих средств необходим контроль содержания кальция, фосфора, креатинина, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови и моче. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с использованием уменьшенной на 50% дозы, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови.

Препараты активных метаболитов витамина D₃ (кальцитриол и альфакальцидол) в равной мере тормозят потерю костной массы, снижают интенсивность боли в костях и риск развития переломов. Учитывая особенности фармакокинетики кальцитриола, для поддержания терапевтической концентрации препарат необходимо принимать 2–3 раза в сутки. Кальцитриол имеет достаточно узкое терапевтическое окно и нередко вызывает неблагоприятные реакции. Установлено, что дейст-

вие кальцитриола развивается быстрее, но сопровождается более выраженным гиперкальциемическим эффектом по сравнению с альфакальцидолом.

Альфакальцидол является пролекарством, с чем связывают меньшее число побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии. Частота развития гиперкальциемии при применении альфакальцидола составляет 0,22% [28]. Как уже отмечалось, альфакальцидол превращается в активную форму, метаболизируясь в печени до 1,25(OH)₂D, и, в отличие от препаратов нативного витамина D, не нуждается в почечном гидроксировании, что позволяет использовать препарат у пациентов с заболеваниями почек, а также у лиц пожилого возраста со сниженной функцией почек. Наиболее широко применяемый в России препарат альфакальцидола – Альфа Д₃-Тева®. При назначении активных метаболитов витамина D необходим мониторинг содержания кальция в крови и моче, дополнительное потребление кальция с пищей должно быть ограничено [3, 23]. Индивидуальный подбор дозы кальцитриола и альфакальцидола позволяет свести к минимуму риск развития неблагоприятных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов, прежде всего лиц пожилого и старческого возраста.

Препараты активных метаболитов витамина D оказывают профилактический и лечебный эффекты при разных типах и формах остеопороза, снижают риск падений; они могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоостеопоротическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами заместительной гормональной терапии) и солями кальция. Так, недавно представленные результаты ретроспективного исследования

Ревматология



Таблица. Характеристика эффектов активных метаболитов витамина D при профилактике и лечении остеопороза

Эффекты активных метаболитов витамина D	Уровень доказательности рекомендаций
Активные метаболиты витамина D способны замедлять скорость костных потерь при первичном остеопорозе	A
Активные метаболиты витамина D уменьшают частоту переломов позвонков и периферических переломов	A
Данные о влиянии активных метаболитов витамина D на снижение риска переломов проксимального отдела бедра противоречивы	B
Активные метаболиты витамина D более эффективны, чем нативный витамин D, в плане уменьшения скорости снижения МПК* и снижения риска переломов позвонков и внепозвоноковых переломов при первичном остеопорозе	A
Кальцитриол может использоваться при профилактике потерь МПК у пациентов после трансплантации органов	A
Активные метаболиты витамина D более эффективны, чем нативный витамин D, в снижении риска падений	A
Применение активных метаболитов витамина D способствует более выраженному снижению риска падений у лиц с низким клиренсом креатинина (менее 60 мл/мин)	B
Использование комбинации активных метаболитов витамина D с бисфосфонатами (алендронат, этидронат) способствует увеличению МПК позвоночника и шейки бедра, снижению риска переломов позвонков и периферических переломов, а также риска падений	C

* МПК – минеральная плотность кости.

с участием 214 мужчин в возрасте от 65 до 89 лет, страдающих остеопорозом, у которых даже после 3–5 лет терапии пероральными бисфосфонатами сохранялся высокий риск переломов, подтвердили превосходство непрерывной терапии бисфосфонатами в комбинации с альфакальцидолом 1 мкг/сут и кальцием 500 мг/сут перед терапией бисфосфонатами и нативным витамином D в дозе

1000 МЕ в сочетании с кальцием 1000 мг/сут [29].

Международный и отечественный опыт применения препаратов активного метаболита витамина D₃ – кальцитриола и альфакальцидола – для предотвращения и лечения разных типов и форм остеопороза, а также профилактики падений и переломов суммирован в Российских рекомендациях по диагностике, профилактике

и лечению остеопороза (таблица) [23, 30].

Заключение

Следует помнить о том, что первичная профилактика остеопороза начинается с первых лет жизни и продолжается в течение всей жизни. Для профилактики остеопороза важны сбалансированное питание и ежедневные упражнения, ходьба, сбалансированная диета с достаточным содержанием кальция и витамина D. Препараты витамина D – группа эффективных и безопасных лекарственных средств для восполнения дефицита (недостаток инсоляции и поступления витамина D с пищей) и эндогенной недостаточности этого витамина и связанных с ними нарушений минерального обмена, в том числе в костной ткани. Они способствуют стабилизации минеральной плотности кости, предупреждают падения и развитие переломов. Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) за счет значительно более высокой, чем у препаратов нативного витамина D, фармакологической активности способны преодолевать резистентность тканевых витамин-D-рецепторов к агонисту, не нуждаются в метаболизации в почках для превращения в активную форму, могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоостеопоротическими средствами. ☺

Литература

1. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 3rd edition, July 2004 // www.icsi.org/_asset/vnw0c3/Osteo-Interactive0711.pdf
2. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 171 с.
3. Ершова О.Б. Современные подходы к профилактике остеопороза // Качество жизни. Медицина. 2006. № 5. С. 69–75.
4. Казюлин А.Н. Витамин D. М., 2007. 106 с.
5. Henderson L., Irving K., Gregori J. et al. The national diet and nutrition survey: adults aged 19–64 years. Vol. 3: Vitamin and mineral intake and urinary analysis. London: The Stationery Office, 2003.
6. Nakamura K., Nashimoto M., Ocuda Y. et al. Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet // Nutrition. 2002. Vol. 18. № 5. P. 415–416.
7. Calvo M.S., Whiting S.J., Barton C.N. Vitamin D intake: a global perspective of current status // J. Nutr. 2005. Vol. 135. № 2. P. 310–316.
8. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D

Статья подготовлена при информационной поддержке компании ООО «Тева»: ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел. +7-495-644-22-34, факс: +7-495-644-22-35, www.teva.ru



Альфа D₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный витамин D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа D₃-Тева®, способен бороться с остеопорозом и избавлять от его последствий. Если исполнилось 45, не медлите — запустите процесс омоложения костей и мышц уже сегодня!



*Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией.

Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости костной ткани, увеличения утраченной мышечной массы, улучшения функционирования нервно-мышечного аппарата.

Альфа D₃ Тева (alfacalcidol) выпускается в желатиновых капсулах: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30. Рег. номер: АСР-007813/10, П №012070/01. Компания-производитель: ООО «Тева», 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2; тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36.

TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным



- and analogues in the prevention of osteoporosis – related fractures // Eur. J. Clin. Invest. 1996. Vol. 26. № 6. P. 436–442.
9. Stamp T.C.B., Haddad J.G., Twigg C.A. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D // Lancet. 1977. Vol. 1. № 8026. P. 1341–1343.
 10. Holic M.F. McCollum Award Lecture 1994: vitamin D – new horizons for the 21st century // Am. J. Clin. Nutr. 1994. Vol. 60. № 4. P. 619–630.
 11. Марченкова Л.А. Остеопороз: достижения и перспективы (материалы Всемирного конгресса по остеопорозу, 15–18 июня 2000 г., г. Чикаго, США) // Остеопороз и остеопатии. 2000. № 3. С. 2–5.
 12. Larsen E.R., Mosekilde L., Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 3. P. 370–378.
 13. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 10. P. 670–676.
 14. Trivedi D.P., Doll R., Khaw K.T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial // BMJ. 2003. Vol. 326. № 7387. P. 469.
 15. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis // JAMA. 2004. Vol. 291. № 16. P. 1999–2006.
 16. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W. et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. № 6. P. 1113–1118.
 17. Насонов Е.Л. Роль кальция, витамина D и тиазидных диуретиков в профилактике и лечении остеопороза // Русский медицинский журнал. 1997. № 5. С. 978–982.
 18. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United States. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of the joint FAO/WHO Expert Consultation // <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf>
 19. Торонцова Н.В. Эпидемиология, первичная профилактика и лечение постменопаузального остеопороза в условиях поликлиники: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 44 с.
 20. Бахтиярова С.А., Лесняк О.М. Дефицит витамина D среди пожилых людей // Общая врачебная практика. 2004. № 1. С. 26–32.
 21. Руководство по остеопорозу: методические рекомендации / под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003. 524 с.
 22. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. 240 с.
 23. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 272 с.
 24. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-8 от 18 декабря 2008 г. // 75.rospotrebнадзора.ru/sites/default/files/mp231243208.doc
 25. Richey F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // Calcif. Tissue Int. 2008. Vol. 82. № 2. P. 102–107.
 26. Richey F., Schacht E., Bruyere O. et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures – a comparative meta-analysis // Calcif. Tissue Int. 2005. Vol. 76. № 3. P. 176–186.
 27. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol. Int. 2004. Vol. 24. № 2. P. 63–70.
 28. Orimo H. Clinical Application of 1 α (OH)D3 in Japan // Akt. Rheumatol. 1994. Vol. 19. Suppl. P. 27–30.
 29. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients // Rheumatol. Int. 2013. Vol. 33. № 3. P. 637–643.
 30. Шварц Г.Я. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция // Лекарственные средства. 2011. № 2 (3). С. 33–42.

Vitamin D for the treatment of osteoporosis

I.S. Dydykina, P.S. Dydykina, O.G. Alekseyeva

Federal State Budgetary Institution 'V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology' of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Irina Stepanovna Dydykina, dydykina_is@mail.ru

The article reviews the problem of osteoporosis which is one of most common diseases in the population. Vitamin D plays an essential role in bone metabolism, muscle activities and nervous system functioning. The authors discuss the importance of vitamin D preparations in the prevention of osteoporotic fractures and falls and advantages of active vitamin D metabolites over native vitamin D preparations.

Key words: osteoporosis, fracture, bone mineral density, vitamin D, alfacalcidol



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени И.М. СЕЧЕНОВА

КАФЕДРА КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ имени В.А. РАХМАНОВА



XXXI Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти члена-корреспондента АМН СССР, заслуженного деятеля науки, профессора Виктора Александровича Рахманова

«РАХМАНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: ИММУНОЗАВИСИМЫЕ ДЕРМАТОЗЫ»

и специализированная выставка

«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ:
ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ»

24 января 2014 г.

Цель: обмен научно-практическим опытом, знакомство с новыми передовыми достижениями в диагностике, лечении, реабилитации пациентов с кожными и венерическими болезнями, повышение эффективности лечебных мероприятий, улучшение качества жизни пациентов, налаживание междисциплинарных контактов специалистов.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сопредседатель организационного комитета конференции:
заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова,
профессор Олисова Ольга Юрьевна,
тел. +7 (916) 514 51 90

Ответственный секретарь организационного комитета конференции:
профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова
Кочергин Николай Георгиевич,
тел. +7 (916) 171 69 29; e-mail: nkocha@yandex.ru

Организация участия в специализированной выставке
«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ»:
Егорова Тамара Александровна,
тел. +7 (906) 069 66 29, тел./факс: (499) 248-50-16; e-mail: ta.egorova@mma.ru

МЕСТО И АДРЕС ПРОВЕДЕНИЯ

Гостиничный комплекс «ЗОЛОТОЕ КОЛЬЦО» г. Москва, ул. Смоленская, д. 5 (проезд до станции м. «Смоленская»)

Подробная информация о тематических направлениях работы конференции представлена на сайтах: <http://www.mma.ru> и <http://www.dermatology.ru>



Возможности терапии остеопороза бисфосфонатами продолжительного действия

Хронические неинфекционные заболевания представляют собой одну из основных проблем современной медицины, актуальность которой возрастает по мере увеличения средней продолжительности жизни и повсеместного старения населения. К числу таких заболеваний относится и остеопороз, широко распространенный в популяции, – им страдают около 30% женщин в возрасте старше 50 лет. Проблемам диагностики и лечения остеопороза, а также применению современного противоостеопоротического препарата Бонвива был посвящен сателлитный симпозиум компании «Рош» «Остеопороз: возможности и перспективы» (Москва, 20 ноября 2013 г.).



Профессор
О.М. Лесняк

Президент Российской ассоциации по остеопорозу Ольга Михайловна ЛЕСНЯК (заведующая кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург) в своем докладе акцентировала внимание на проблеме, связанной с ранней диагностикой остеопороза.

Не пропустить больного – не упустить возможность

Остеопороз – классическая «молчаливая болезнь», не проявляющаяся вплоть до развития первого остеопоротического перелома. Соответствующий диагноз обычно ставится уже после клинической манифестации заболевания. Сами пациенты крайне редко обращаются к врачу с тем, чтобы исключить наличие остеопороза или выявить заболевание на ранней стадии. Именно поэтому инициатива в данном вопросе должна исходить от врача.

Распространенность остеопороза в популяции чрезвычайно высока: по некоторым данным, им страдает каждая третья женщина в возрасте старше 50 лет. Это означает, что из 1500 пациенток, наблюдающихся у врача общей практики, менопаузальный остеопороз имеется приблизительно у 100. Однако трудно найти врача общей практики, у которого действительно наблюдались бы 100 женщин с остеопорозом. Это указывает на проблемы с диагностикой данного заболевания.

Важнейшей задачей врача первичного звена (семейного врача или терапевта) является своевременное определение факторов риска у больного. При этом преследуются две цели:

- 1) профилактика, включающая модификацию образа жизни и устранение управляемых факторов риска (например, отказ от курения);
- 2) диагностика с проведением денситометрии, оценки риска переломов и других мероприятий для предотвращения остеопоротических переломов.

На сегодняшний день выделяют около 20 факторов риска развития остеопороза. Среди них, в частности, наличие переломов в анамнезе, возраст старше 65 лет, низкая минеральная плотность кости (МПК), женский пол, индекс массы тела < 20 кг/м² или масса тела < 57 кг, склонность к падениям, наследственность¹. У одного и того же пациента может быть несколько факторов риска практически в любых комбинациях.



Сателлитный симпозиум компании Roche

Для упрощения оценки риска остеопоротических переломов эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разработали специальный алгоритм FRAX (Fracture risk assessment tool). Он основан на индивидуальной модели, включающей клинические факторы риска и оценку МПК в шейке бедра. Используя алгоритм FRAX, можно оценить 10-летнюю вероятность возникновения перелома – достаточно ответить всего на 12 вопросов. FRAX можно использовать даже при отсутствии данных денситометрии. Однако, если есть возможность провести денситометрию, лучше направить пациента на данную процедуру хотя бы однократно. Денситометрия показана всем женщинам старше 65 лет и мужчинам старше 70 лет, а также женщинам и мужчинам моложе этого возраста при наличии клинических факторов риска.

Как известно, клинической манифестацией остеопороза является перелом, полученный в малотравматичной ситуации, например при падении с высоты собственного роста. Может показаться, что такое яркое и однозначное проявление болезни упрощает ее диагностику. Однако по поводу перелома пациенты обычно обращаются к травматологу, а врачи первичного звена редко задают вопросы о перенесенных переломах. Таким образом, остеопоротические переломы оказываются в «слепой зоне» – ни травматолог, ни терапевт не рассматривают их в качестве симптома хронического заболевания, а значит, не уделяют должного внимания профилактике повторных переломов.

При подозрении на остеопороз травматолог должен направлять пациента к ревматологу или терапевту, и, наоборот, врачу первичного звена следует расспрашивать пациентов старшей возрастной группы не только о недавних переломах, но и о тех, которые

произошли несколько лет назад. Оценка риска развития повторного перелома и меры по его профилактике необходимы, поскольку наличие в анамнезе остеопоротических переломов является достоверным предиктором перелома шейки бедра.

Как правило, к врачам первичного звена пациенты с остеопорозом обращаются по поводу дру-

Сегодня существуют эффективные и безопасные терапевтические модели, направленные на снижение риска повторных остеопоротических переломов. К сожалению, травматологи назначают противоостеопоротические препараты чрезвычайно редко, а значит, вторичной профилактикой должны заниматься терапевты и врачи общей практики.

Раннее начало лечения больного остеопорозом снижает риск развития переломов, особенно таких тяжелых, как компрессионный перелом позвонков или перелом шейки бедра, не только ухудшающий, но и укорачивающий жизнь пациентов. Однако без активной помощи врачей первичного звена, а также узких специалистов, работающих в районных поликлиниках, эту задачу не решить.

гих заболеваний либо из-за боли в спине неясного происхождения. Если при этом врач отмечает характерные изменения фигуры (множественные компрессионные переломы позвонков приводят к усилению кифоза грудного отдела позвоночника), он должен направить пациента на рентгенографию позвоночника. То же относится к пациентам, чей рост уменьшился более чем на 2,5 см.

Остеопороз нередко диагностируют у пациентов, уже страдающих какими-либо хроническими инфекционными заболеваниями, например гипертонической болезнью или сахарным диабетом. Эти заболевания имеют общие факторы риска – курение, неправильное питание, малоподвижный образ жизни – и зачастую развиваются у одного и того же пациента. По этой причине у мужчин остеопороз нередко сочетается с хронической обструктивной болезнью легких – оба заболевания типичны для курильщика.

Особое внимание следует уделять тем пациентам, у которых боль в спине впервые возникла после 50 лет, а также больным всех возрастных групп, вынужденным принимать системные глюкокортикостероиды. Нередко диагноз «остеопороз» ставят пожилому пациенту, уже обездвиженному из-за перелома проксимального отдела бедра. Такие больные нуждаются в обязательной госпитализации и операции. Следовательно, терапевт или врач общей практики обязаны настаивать на их помещении в стационар.

Раннее начало лечения больного остеопорозом снижает риск развития переломов, особенно таких тяжелых, как компрессионный перелом позвонков или перелом шейки бедра, не только ухудшающий, но и укорачивающий жизнь пациентов. Однако без активной помощи врачей первичного звена, а также узких специалистов, работающих в районных поликлиниках, эту задачу не решить.

Ревматология

¹ Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 19–35.



V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета



Профессор
А.М. Мкртумян

Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН (заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России) отметил, что распространенность остеопороза на сегодняшний день дает специалистам все основания говорить о «молчаливой эпидемии» этого неинфекционного заболевания. Однако цифр, отражающих реальную заболеваемость остеопорозом в разных странах, до сих пор нет. Считается, что в 2012 г. в мире остеопорозом страдали 200 млн человек. К 2050 г. только в Евросоюзе будет насчитываться 26,4 млн женщин с этим заболеванием.

Современный арсенал средств терапии остеопороза

В 2012 г. в США было зарегистрировано 1,5 млн остеопоротических переломов, а общее число пациентов с диагнозом «остеопороз» составило 44 млн. Ежегодно на лечение данной категории пациентов в США расходуется около 17 млрд долларов.

Внушает опасения и российская статистика: около 14 млн человек страдают остеопорозом, еще у 20 млн имеется остеопения².

Все пациенты с остеопорозом нуждаются в лечении, основной целью которого является предотвращение переломов. Достичь этой цели можно за счет улучшения качества кости, профилактики падений и повышения МПК. Перечисленные терапевтические подходы одинаково важны, и все они должны применяться. Даже если у пациента Т-критерий > -1,5 стандартного отклонения (СО) и риск перелома оценивается как низкий, все равно необходимо провести профилактические мероприятия, например назначить препараты кальция и витамина D. Если Т-критерий находится в интервале от -1,5 до -2,5 СО, комбинированное лечение противоостеопоротическими препаратами и препаратами кальция следует назначать толь-

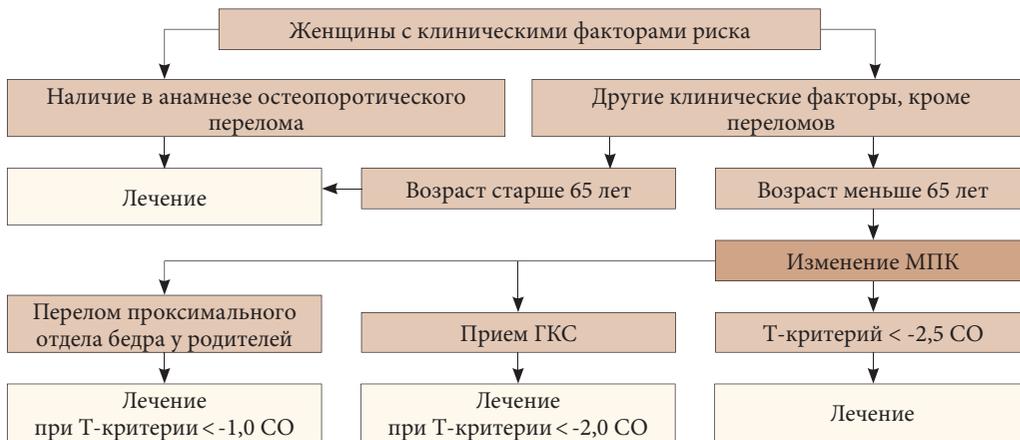
ко тем больным, у которых имеются факторы риска. Наконец, Т-критерий < -2,5 СО (или -1,5 СО при стероидном остеопорозе) является безусловным показанием к началу лечения.

Согласно разработанному алгоритму лечения остеопороза, момент начала терапии надо выбирать с учетом множества факторов, таких как возраст или наличие перелома проксимального отдела бедра в семейном анамнезе (у родителей пациента) (рис. 1).

Лечение остеопороза подразделяется на симптоматическое, этиологическое и патогенетическое. Симптоматическая терапия предполагает использование анальгетиков, снижающих интенсивность болей в спине, корсетов при наличии компрессионных переломов позвонков и лечебной физкультуры. Кроме того, больным рекомендован легкий массаж, но противопоказана мануальная терапия.

Препараты кальция и витамина D могут использоваться в качестве базовой терапии и для профилактики остеопороза, но при монотерапии эффективность данных средств недостаточна. Именно поэтому пациенты с диагностированным остеопорозом должны принимать их в комплексе с другими лекарственными средствами. Для патогенетической терапии остеопороза применяются препараты с антирезорбтивным действием (бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, деносумаб, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) и средства, стимулирующие костеобразование (фториды, анаболики, паратиреоидный гормон, андрогены, соматотропный гормон). Существует также средство, воздействующее одновременно на процессы резорбции и на остеосинтез, – стронция ранелат.

Перечисленные препараты эффективны в повышении МПК,



ГКС – глюкокортикостероиды. МПК – минеральная плотность кости. СО – стандартное отклонение.

Рис. 1. Тактика лечения остеопороза у женщин, согласно европейским и российским рекомендациям



Сателлитный симпозиум компании Roche

однако могут оказывать серьезные побочные эффекты, вплоть до повышения риска развития онкологических заболеваний (эстрогены) и сердечно-сосудистых рисков (стронция ранелат). Целесообразность назначения любого противоостеопоротического препарата нужно оценивать в каждом конкретном клиническом случае. Например, женщине, у которой только начал формироваться постменопаузальный синдром, скорее всего будут показаны эстрогены, поскольку они снижают не только скорость потери МПК, но и выраженность проявлений климакса.

«Золотым стандартом» лечения остеопороза признаны препараты на основе бисфосфонатов, в частности современное средство Бонвива с доказанной эффективностью в отношении улучшения МПК (рис. 2)³. Бонвива положительно воздействует не только на МПК позвоночника, но и на МПК шейки бедра (рис. 3)⁴, предотвращая развитие наиболее опасной разновидности остеопоротических переломов.

Накапливаясь в остеоклестах, бисфосфонаты вызывают

их апоптоз. Процесс резорбции замедляется, что приводит к росту МПК. Как было показано в исследованиях BONE (oral ibandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) и DIVA (Dosing IntraVenous Administration), вновь формируемая кость имеет нормальную архитектуру, нарушения минерализации кости на фоне приема препарата Бонвива не наблюдается, а костный метаболизм восстанавливается до пременопаузальных значений.

На фоне приема препарата Бонвива риск переломов позвонков снижается на 62%, а риск развития внепозвоночных переломов в группе высокого риска – на 69%⁵.

Препарат Бонвива можно применять для лечения постменопаузального остеопороза.

Препарат Бонвива имеет еще одно преимущество: он чрезвычайно удобен в использовании. Лечение остеопороза – длительный процесс, поэтому важно, что для достижения терапевтического эффекта достаточно одной таблетки в месяц или одной инъекции

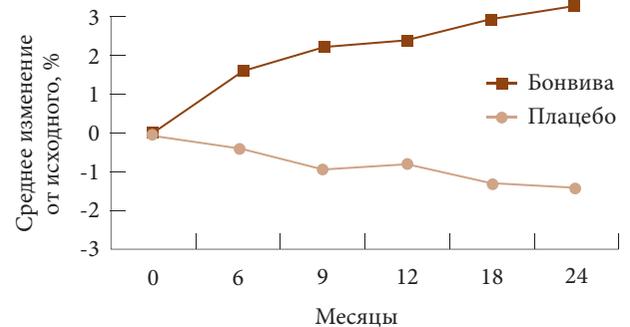


Рис. 2. Повышение МПК позвоночника при приеме препарата Бонвива

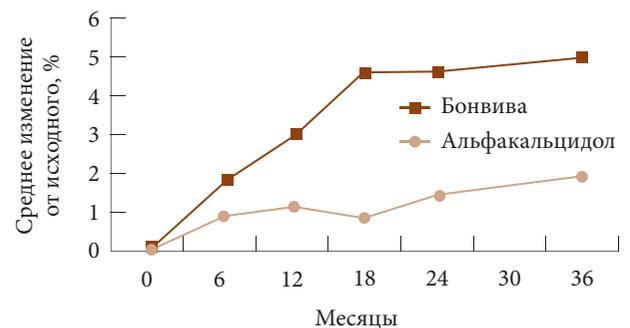


Рис. 3. Повышение МПК шейки бедра при лечении препаратом Бонвива

в квартал, что, несомненно, повышает приверженность пациентов лечению.

Бонвива – уверенность в неизменной эффективности из года в год

Доклад профессора Андриса КУРТА (медицинский директор, заведующий отделением ортопедической хирургии Клиники ортопедической хирургии и ревматологии, г. Дюссельдорф) был посвящен сравнению эффективности различных бисфосфонатов и других противоостеопоротических препаратов. Профессор А. Курт отметил, что риск возникновения малотрав-

матичного перелома у лиц старше 50 лет достаточно высок – 46% у женщин и 22% у мужчин. Причем половину случаев составляют наименее благоприятные в плане влияния на жизненный прогноз переломы проксимального отдела бедра. Для уменьшения означенного риска в разное время применяли различные терапевтические подходы. В частности, в 1976 г. была предпринята попытка ис-



Профессор А. Курт

² Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011. Т. 14. № 1. С. 7–10.

³ McClung M.R., Wasnich R.D., Recker R. et al. Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis // J. Bone Mineral Res. 2004. Vol. 19. № 1. P. 11–18.

⁴ Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study // Osteoporos. Int. 2003. Vol. 14. № 10. P. 801–817.

⁵ Chesnut C.H. III, Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 10. P. 1241–1249.



V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

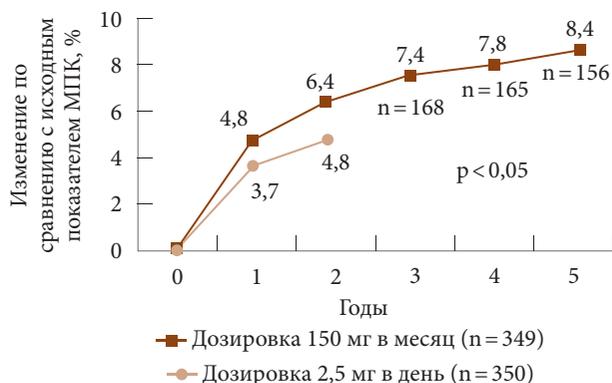


Рис. 4. Длительное стойкое повышение МПК позвонков при 5-летнем приеме препарата Бонвива

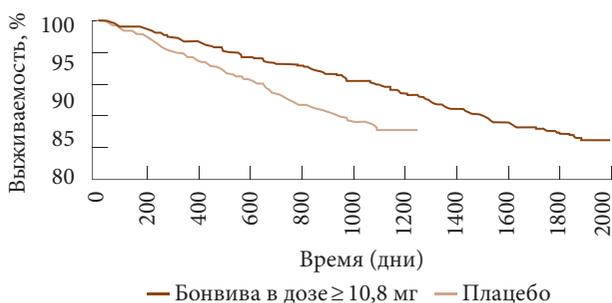


Рис. 5. Достоверное увеличение времени до первого перелома при длительном приеме препарата Бонвива

пользовать для лечения остеопороза бисфосфонаты. Однако полученные результаты разочаровали медиков, и от использования бисфосфонатов решили отказаться. В 1993 г., на первой конференции Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation), единственным эффективным методом борьбы с данным заболеванием называли гормонозаместительную терапию с использованием эстрогенов. С тех пор прошло 20 лет, и арсенал средств, эффективность которых в лечении остеопороза доказана, существенно расширился. Это позволило индивидуализировать терапевтический подход и разработать схемы лечения, которые в максимальной степени подходят конкретным пациентам.

Вернулись в клиническую практику и бисфосфонаты. Теперь они используются как для профилактики, так и для лечения остеопороза. Например, в Германии препараты данной группы принимают около 85% пациентов с остеопорозом. Популярность бисфосфонатов обусловлена их эффективностью и хорошей переносимостью: нежелательные явления на фоне их приема возникают редко.

Каким должен быть идеальный бисфосфонат, по мнению профессора А. Курта?

Во-первых, и врачам, и пациентам удобнее, если препарат выпускается в нескольких формах – и для перорального, и для парентерального введения. Это позволяет индивидуализировать лечение и повышать приверженность больных терапии.

Во-вторых, чрезвычайно важно, чтобы препарат воздействовал не только на патогенетические механизмы заболевания, но и на симптомы, в частности снижал интенсивность боли в спине. Хорошая переносимость, удобство приема, небольшой размер таблетки или капсулы, возможность парентерального введения препарата при помощи короткой инфузии становятся значимыми факторами, если говорить об идеальном бисфосфонате. В конечном итоге препарат должен благотворно влиять на качество жизни больных.

Сегодня в арсенале врачей имеется ряд бисфосфонатов с доказанной клинической эффективностью, в том числе ибандроновая кислота, по праву считающаяся одним из самых эффективных бисфосфонатов. Они назначаются не только при остеопорозе, но и в других клинических ситуациях, например при наличии метастазов в кость. Прежде чем препарат Бонвива, действующим веществом которого является ибандроновая кисло-

та, попал на фармацевтический рынок, был проведен ряд исследований. Сначала определяли оптимальную дозу, затем изучали эффективность и безопасность нового препарата (исследования BONE, MOPS (Monthly Oral Pilot Study) и MOBILE (Monthly Oral iBandronate In LadiEs)).

В исследовании BONE было показано, что ибандроновая кислота – наиболее эффективный из известных на момент исследования (2004 г.) бисфосфонатов. Применение препарата Бонвива в течение 3 лет способствовало сокращению риска развития позвоночных переломов на 62%⁵. В то же время эффективность трехлетнего курса лечения алендронатом по тому же параметру, согласно данным других работ, составила около 50%.

Длительные курсы лечения ибандроновой кислотой не приводят к снижению эффективности препарата, тогда как действие многих других бисфосфонатов уменьшается уже после первого года приема. Имеются данные, указывающие на целесообразность приема препарата Бонвива в течение как минимум 5 лет (рис. 4)⁶.

От традиционных бисфосфонатов препарат Бонвива отличается чрезвычайно удобной пролонгированной формой действия: его нужно принимать не ежедневно или еженедельно, а один раз в месяц. Такой режим приема не влияет на эффективность препарата в отношении восстановления МПК или уменьшения риска переломов, но положительно сказывается на приверженности больных лечению.

Более того, даже инъекции препарата Бонвива один раз в три месяца являются достаточно эффективным средством лечения остеопороза, что также подтверждено в ходе исследований.

⁵ Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.-Y. et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 6. P. 1747–1756.

⁶ Miller P.D., Recker R.R., Harris S. et al. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies // Osteoporos. Int. 2013. Oct. 18. [Epub ahead of print]



Сателлитный симпозиум компании Roche

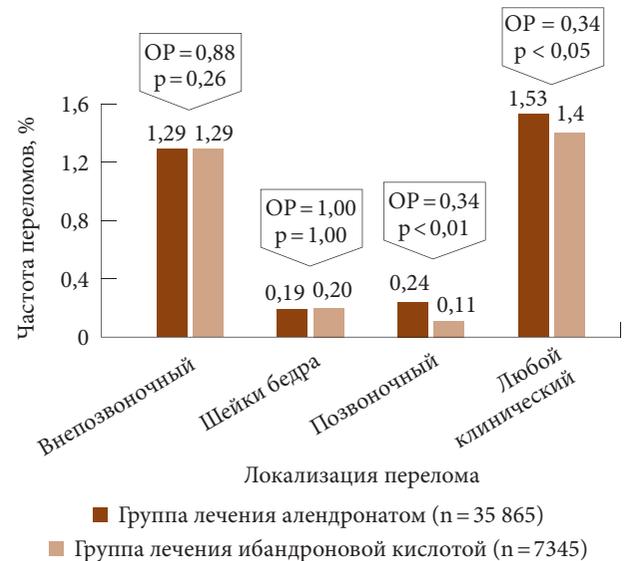
Результаты исследований различных аспектов применения ибандроновой кислоты недавно были объединены в масштабный мета-анализ. Он продемонстрировал, что у пациентов, принимающих препарат Бонвива как в таблетированной форме, так и в виде инъекций, достоверно увеличивается время до первого перелома, снижается общее число переломов, в том числе невертебральных (рис. 5)⁷. Препарат Бонвива изучали не только в клинических, но и в наблюдательных исследованиях. Как известно, клинические исследования отличаются четким планом проведения и строгим отбором пациентов, что в ряде случаев позволяет добиваться результатов, недостижимых в реальной клинической практике. Именно поэтому многие специалисты особое внимание обращают на результаты наблюдательных исследований.

Одно из наблюдательных исследований эффективности ибандроновой кислоты – VIBE (eValuation of Ibandronate Efficacy), в котором приняли участие более 64 тыс. женщин. Пациентки получали лечение либо препаратом Бонвива (один раз в месяц), либо бисфосфонатами, которые необходимо принимать ежедневно (алендронат, ризедронат). Эффективность ибандроновой кислоты в сниже-

нии риска невертебральных переломов оказалась практически идентичной эффективности других бисфосфонатов, а частота вертебральных переломов и общая частота переломов на фоне приема ибандроновой кислоты была достоверно ниже, чем при лечении алендронатом (рис. 6)⁸.

Как продемонстрировали данные, полученные канадскими специалистами, высокие (а именно одобренные для применения 150 мг один раз в месяц и 3 мг один раз в три месяца) дозы ибандроновой кислоты достоверно эффективнее в предотвращении невертебральных переломов по сравнению с низкими⁹.

Изучение ибандроновой кислоты продолжается – недавно были опубликованы данные прямого сравнительного исследования VIVA (BonViva i.v. Im Vergleich mit Alendronat), которое проводилось по схеме «случай – контроль». В нем приняли участие около 6 тыс. женщин, получавших лечение либо препаратом Бонвива (инъекция ежеквартально), либо алендронатом (внутрь еженедельно). Согласно результатам исследования, у пациенток, принимавших препарат Бонвива, приверженность лечению была достоверно выше, чем в группе терапии алендронатом. Кроме того, выявлена доста-



OP – отношение рисков.

Рис. 6. Сравнительная эффективность ибандроновой кислоты и алендроната в предотвращении переломов различной локализации

точно высокая эффективность ибандроновой кислоты в снижении болевого синдрома, однако статистически достоверной разницы по этому показателю зарегистрировано не было. Влияние ибандроновой кислоты на другие показатели, например на частоту возникновения клинически значимых переломов или переломов позвонков, оказалось достоверно более выраженным по сравнению с эффектом алендроната¹⁰.

Благодаря способности снижать риск переломов на 60% и более, эффективности при длительном приеме, а также удобству применения (одна таблетка в месяц или одна инъекция раз в три месяца) препарат Бонвива считается «золотым стандартом» лечения остеопороза у пациентов, имеющих показания к терапии бисфосфонатами. ☺

Заключение

В настоящее время для лечения больных остеопорозом применяются препараты различных групп, каждая из которых имеет конкретные показания и противопоказания. Одной из наиболее востребованных групп противоостеопоротических пре-

паратов по праву считаются бисфосфонаты, поскольку они замедляют потерю МПК и уменьшают риск развития переломов. Препарат Бонвива, относящийся к бисфосфонатам, эффективен в предотвращении остеопоротических переломов разной лока-

⁸ Harris S.T., Reginster J.-Y., Harley C. et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: The eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study // Bone. 2009. Vol. 44. № 5. P. 758–765.

⁹ Adachi J.D., Wells G., Papapoulos S.E., Cranney A. A meta-analysis of individual patient data: significant reduction in non-vertebral fractures with high-versus low-dose ibandronate // Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22. № 1. P. S210–S211.

¹⁰ Hadji P., Felsenberg D., Kurth A. et al. The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis // Osteoporos Int. 2013 Oct 8. [Epub ahead of print]

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

БОНВИВА – мощная защита от постменопаузального остеопороза



- Доказанная защита от переломов костей¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, демонстрирующий неизменно высокую эффективность из года в год¹⁻³
- Благоприятный профиль переносимости и особый комфорт приема¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, предоставляющий возможность выбора режима терапии: 1 таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция 1 раз в 3 месяца⁴



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ – НЕТ!



www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).

Регистрационный номер: ЛС-001348

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.

Регистрационный номер: ЛС-001108/08

Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик.

Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.

Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.

Способ применения и дозы. Таблетированная форма: внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать це-

ликлом, заливая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. Раствор для в/в введения: 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.

Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.

Особые указания - до начала применения препарата Бонвива® следует скринировать гипокальциемию. Пациентам

следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти. На фоне длительного приема бисфосфонатов отмечены атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра. При применении таблетированной формы следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении раствора для в/в введения Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. Использование иллы и шприцы следует утилизировать согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к

ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена). Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящие к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.
Форма выпуска. Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению соответствующей формы препарата БОНВИВА®.

Литература: 1. Chestnut CH et al. J Bone Miner Res 2004; 19:1241-1249. 2. Felsenberg D et al. Osteoporosis Int. 2009;44:423-427. 3. Harris ST et al. Bone 2009;44:758-765. 4. Бонвива, инструкции по применению (таблетированная и инъекционная формы).

Бонвива[®]
ибандроновая кислота

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2
Бизнес-Центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

