

Эторикоксиб и другие НПВП: новейшая информация, полученная в 2010 году

Д.м.н. А.Е. Каратеев

В 2010 г. в арсенале средств воздействия на острую и хроническую боль, которыми располагают российские врачи, появился новый препарат. Им стал эторикоксиб (Аркоксиа, MSD) – новый для нашей страны препарат, представитель последней генерации нестероидных противовоспалительных средств, высокоселективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В исследованиях цельной крови человека было показано, что эторикоксиб оказывает на ЦОГ-2 примерно в 106 раз более мощное действие, чем на ЦОГ-1, и имеет более выраженную селективность к ЦОГ-2, чем другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (табл. 1).

Максимальная его концентрация в плазме крови достигается уже через 1 ч. после перорального приема [1]. Период полувыведения эторикоксиба составляет около 22 ч., что позволяет принимать его 1 раз в день. Важно для пациентов и то, что данный препарат, в отличие от многих других НПВП, можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Появление эторикоксиба на российском фармакологическом рынке, несомненно, стало ярким событием, поскольку ни один из препаратов этой группы не имеет

такого полного «багажа» информации по основным аспектам эффективности и безопасности, полученной с соблюдением всех стандартов доказательной медицины.

Действительно, наши суждения об эторикоксибе основываются на данных многочисленных, хорошо организованных и масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) – наиболее точного инструмента оценки достоинств и недостатков того или иного лекарственного препарата. Благодаря РКИ мы знаем, что эторикоксиб прекрасно работает как при острой (в том числе послеоперационной), так и при хронической боли, сопровождающей тяжелые заболевания опорно-двигательного

аппарата. Он доказал свою эффективность при остром подагрическом артрите (не уступая такому мощному сопернику, как индометацин), при ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилоартрите (АС), остеоартрозе (ОА), боли в нижней части спины (БНЧС) и др. [2, 3]. Во всех случаях он был не хуже, а по многим параметрам даже лучше, чем традиционные нестероидные противовоспалительные препараты. Основное достоинство эторикоксиба – сравнительная безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подтверждена мета-анализом большого числа РКИ, в том числе плацебо-контролируемых, а также двумя

Таблица 1. Сравнительная селективность НПВП: ПК50 для подавления ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в исследованиях цельной крови человека

Препарат	ПК50 ЦОГ-1, мкМоль	ПК50 ЦОГ-2, мкМоль	Индекс селективности к ЦОГ-2 по ПК50 ЦОГ-1/ЦОГ-2
Эторикоксиб	116±18	1,1±0,1	106
Целекоксиб	6,7±0,9	0,87 ± 0,18	7,6
Нимесулид	4,1 ± 1,2	0,56±0,12	7,3
Диклофенак	0,15±0,04	0,05±0,01	3,0
Мелоксикам	1,4±0,4	0,70±0,28	2,0
Индометацин	0,19±0,02	0,44±0,07	0,4
Ибупрофен	4,8±3,5	24,3±9,5	0,2

Примечание. ПК50 – подавляющая концентрация 50; все значения = среднее ± стандартное отклонение. Препараты расположены в порядке селективности в отношении ЦОГ-2.

Медицина



Британские ученые провели соответствующий анализ, имевший целью определить финансовые затраты при использовании различных НПВП для начальной терапии болезни Бехтерева, опираясь на имеющиеся литературные данные. Оказалось, что наиболее выгодным препаратом в этой ситуации является эторикоксиб.

Неврология

масштабными эндоскопическими исследованиями [4, 5].

Разумеется, особое внимание уделялось оценке кардиоваскулярного риска. Эторикоксиб с успехом прошел многоплановые проверки – предрегистрационные РКИ [6]. Кроме того, по результатам программы MEDAL, впечатляющей по масштабам (n=34000) и беспрецедентной по продолжительности (в среднем 1,5 года), этот препарат не отличается по частоте опасных сердечно-сосудистых осложнений от типичного представителя традиционных НПВП – диклофенака [7].

Весьма удачное сочетание фармакологических свойств (высокое быстрое действие, 24-часовой эффект и широкий диапазон терапевтических доз), мощная доказательная база и активная информационная поддержка фирмы-производителя определила успех продвижения эторикоксиба в России. За 2010 г. российские врачи многих специальностей смогли опробовать этот препарат и составить о нем (как, например, автор этой статьи) самое благоприятное мнение.

Однако эторикоксиб интересуют, разумеется, не только российских врачей, и активная научная работа по определению места и значения этого препарата в современной фармакотерапии продолжается. Ведь изучение НПВП как самостоятельного класса препаратов не закончено. Появление новых лекарств, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), развитие информационных технологий, позволяющее проводить масштабные популяционные иссле-

дования и активно проследить ситуацию в реальной клинической практике, а также более жесткая позиция общества в отношении безопасности лечения серьезно изменяет концепцию использования НПВП. И 2010 г. стал в этом плане очень важным, поскольку именно сейчас вниманию медицинской общественности был представлен ряд масштабных работ, освещающих принципиальные вопросы эффективности и безопасности этого класса лекарственных средств. Следует отметить, что многие из этих исследований стали возможны именно после внедрения в клиническую практику эторикоксиба.

Так, многих экспертов и практикующих врачей интересует вопрос о месте НПВП в современной ревматологии, где широкое внедрение ГИБП совершенно изменило подходы к лечению наиболее распространенных и тяжелых нозологических форм. Исчерпывающим ответом на этот вопрос стало исследование германских ученых S. Ziegler и соавт., результаты которого были опубликованы в октябре 2010 г. Авторы провели анализ динамики тяжести и исходов РА за 10 лет (1997–2007 гг.), используя национальную базу данных, содержащую информацию о 38 723 больных с этим заболеванием. Внедрение новых методов лечения, прежде всего ГИБП, а также комбинированное использование базисных противовоспалительных препаратов позволило достичь впечатляющих успехов. Так, число больных с высоким уровнем активности РА ($DAS28 > 5,1$) снизилось с 35,9% в 1997 г. до 10% в 2007; гораздо больше стало лиц с низкой активностью заболевания ($DAS28 < 3,2$) – 22,5% до 49,1%, и закономерно больше лиц с ремиссией ($DAS28 < 2,6$) – 13,7% до 27,3% соответственно. В то же время уровень боли, оцениваемой по ВАШ (шкала 10 см), фактически не изменился. Так, если в 1997 г. средняя оценка боли составляла 4,7 балла, то в 2007 – 4,5 балла; выраженная боль (7–10 баллов) отмечалась у 27,6% и 23,2% пациентов соответственно. Поэтому потребность в использовании сим-

птоматических средств осталась на прежнем уровне – если в 1997 г. НПВП получали 47,3% больных, то в 2007 г. лишь чуть меньше – 44,7%. Однако при этом возросло число потребителей анальгетиков иных классов – с 7,5% до 11,4% [8].

Данная проблема с клинической точки зрения была рассмотрена в работе P. Peloso и соавт., представленной на ежегодном конгрессе европейской организации ревматологов (EULAR) в июне 2010 г. Авторы наблюдали группу из 761 больного РА, из которых 178 получали комплексную терапию с использованием биологических препаратов (этанерсепт, анакира, адалимумаб, натализумаб, инфликсимаб и абатасепт), с глюкокортикостероидами (ГК) или без них. Пациентам на 12 недель был назначен эторикоксиб в дозе 90 мг/сут. или в меньшей дозировке – от 10 до 60 мг/сут. Контрольную группу составляли пациенты, получавшие плацебо. Согласно полученным данным, независимо от использования биологических препаратов и ГК, оптимальный результат в плане улучшения состояния пациентов был достигнут на фоне непрерывного приема высокой дозы НПВП. Так, в группе плацебо у больных, не получавших ни ГИБП, ни ГК, снижение боли составило 16,5 мм (по 100-мм ВАШ), у получавших биологическую терапию – 11,4 мм, ГК – 19,3 мм, а у получавших комбинацию ГИБП и ГК – 18,8 мм. Среди получавших 90 мг эторикоксиба улучшение было гораздо существеннее: 33,2 мм, 30,9 мм, 32,7 мм и 19,9 мм. Как видно, несмотря на использование самой современной терапии, потребность в назначении НПВП у больных РА сохраняется. Более того, комбинация ГИБП с ГК и без них и НПВП позволяет добиться значительно большего улучшения состояния больных в сравнении с использованием этих препаратов по отдельности [9].

Одним из ключевых вопросов, касающихся применения НПВП, является объективная оценка результатов терапии. К сожалению, динамика параметров, отражающих



основные симптомы (например, среднее значение выраженности боли по ВАШ), сравнение которых обычно является «конечной точкой» в клинических исследованиях, не всегда позволяет определить истинный уровень терапевтического эффекта. Так, при большом числе участников исследования среднее действие изучаемого препарата может оказаться статистически значимым, в отличие от плацебо, при этом не превышая эффект последнего на 5–10%. Разумеется, целесообразность применения подобного «эффективного» препарата в реальной клинической практике будет весьма спорной. Решением данной проблемы может являться использование индексов, позволяющих оценивать не средние изменения, а отличие от плацебо по числу пациентов, у которых отмечался несомненный клинически значимый эффект. Таким индексом является NNT (numbers needed to treat).

Использование данного индекса позволяет ответить на давний вопрос – насколько значимым является действие НПВП при такой распространенной патологии, как хроническая БНЧС. Рассмотрению данной проблемы была посвящена работа британских ученых R. Moore и соавт., причем источником информации для нее являлись 2 РКИ, в которых сравнивалась эффективность эторикоксиба 60 мг (n=210), 90 мг (n=212) и плацебо (n=217). Это исследование четко подтверждает хорошее лечебное действие эторикоксиба при хронической БНЧС. Так, через 3 месяца терапии улучшение $\geq 30\%$ было у 60% больных, получавших эторикоксиб (45% на плацебо), на $\geq 50\%$ – у 45% (30% на плацебо), на $\geq 70\%$ – у 30% (лишь 15% на плацебо) (рис. 1). Становится очевидным, что наиболее выраженный ответ на терапию был в 1,5–2 раза выше у пациентов, получавших эторикоксиб. Следовательно, эффективность этого препарата при БНЧС достаточно высока и его использование в реальной клинической практике вполне оправдано [10].

В 2010 г. число доказательств, подтверждающих преимущество

НПВП над «слабыми» опиоидами, пополнилось за счет хорошо организованного исследования, проведенного шведскими хирургами M. Brattwall и соавт. В этой работе изучалась сравнительная эффективность эторикоксиба и трамадола для послеоперационного обезболивания у 100 пациенток, перенесших хирургическое вмешательство по поводу Hallus valgus. Эторикоксиб назначался в дозе 120 мг/сутки на первые 4 дня, затем 90 мг/сутки, а трамадол 200 мг/сутки. Спустя неделю после операции у больных, получавших НПВП, отмечался достоверно более низкий уровень боли ($12,5 \pm 8,3$ против $17,3 \pm 11,0$ мм по ВАШ, $p < 0.05$). При этом и существенно большее число пациенток отметили удовлетворенность уровнем обезболивания (47 из 49 vs. 39 из 49, $p < 0.05$) (рис. 2). Любопытно, что использование НПВП давало лучшие отдаленные результаты. Так, через 2 недели среди получавших эторикоксиб пациенток воспалительные изменения в области послеоперационной раны были отмечены лишь в 1 случае, в то время как в группе трамадола – у 5 пациенток. Через 12 недель, по данным компьютерной томографии, хорошее заживление было подтверждено у 43 больных в группе эторикоксиба и 39 в группе трамадола [11].

Широкое использование и очевидные достоинства эторикоксиба, показавшего, в частности, высокую эффективность при АС, позволили вновь поднять чрезвычайно важный для реальной практики вопрос фармакоэкономической оценки применения НПВП. Британские ученые, опираясь на имеющиеся литературные данные, провели соответствующий анализ, имевший целью определить финансовые затраты при использовании различных НПВП – эторикоксиба, целекоксиба, напроксена и диклофенака для начальной терапии болезни Бехтерева. Оказалось, что наиболее выгодным препаратом в этой ситуации является эторикоксиб. Это определяется его хорошим лечебным действием (реже возникает необходимость в из-

менении или усилении терапии), а также относительно низким риском развития нежелательных эффектов, снижающих финансовые потери, связанные с их лечением и профилактикой. При расчетном 30-летнем наблюдении ожидается (по состоянию на 2007 г.) экономия 13 620 фунтов в сравнении с целекоксибом, 9 957 – с диклофенаком и 9 863 – с напроксеном [12].

Потребность в переходе с одного НПВП на другой нередко возникает в случае недостаточной эффективности или развитии нежелательных побочных действий первого препарата, что не всегда является простой задачей. По данным клинических исследований, все НПВП в адекватных дозах эквивалентны по своему лечебному действию, и новый препарат обычно обеспечивает позитивный результат, так как назначается после периода «отмывки», обычно заканчивающийся ухудшением состояния больного. Однако в реальной практике один препарат используется сразу после другого, и это не всегда адекватно воспринимается пациентом, особенно если осуществляется переход с «традиционного» НПВП на С-НПВП.

Более половины пациентов (52%) отметили значимое улучшение – снижение индекса WOMAC (боль при ходьбе) на 30% и более. Улучшение было достигнуто и по ряду других параметров, а также по степени удовлетворенности больных результатами лечения. Таким образом, эторикоксиб оказывается весьма удачной заменой, если предыдущее назначение других НПВП не позволило добиться терапевтического успеха.

Эта проблема стала предметом специального исследования, проведенного H. Lin и соавт. Исследуемую группу составили 500 больных ОА, получавших НПВП или иные



Хотя номинальная стоимость «коксіб» достаточно высока (особенно для развивающихся стран), тем не менее, существенное снижение риска ЖКТ-осложнений делает их использование реально более выгодным, чем применение диклофенака в комбинации с омепразолом.

анальгетики, у которых наблюдался неудовлетворительный ответ на лечение. Критерием последнего было сохранение, несмотря на анальгетическую терапию, выраженной боли (>40 мм по ВАШ). Все больные были переведены на прием эторикоксиба 60 мг/сутки без предварительного периода «отмывки».

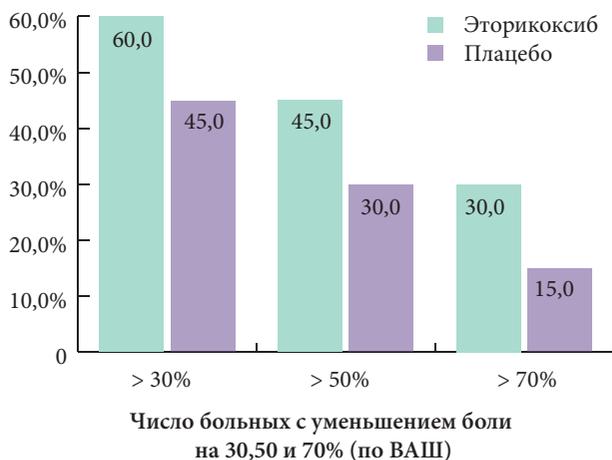


Рис. 1. Эффективность эторикоксиба при хронической боли в нижней части спины: прием эторикоксиба 90, 60 мг (n=422) и плацебо (n=217) в течение 3-х месяцев [10]

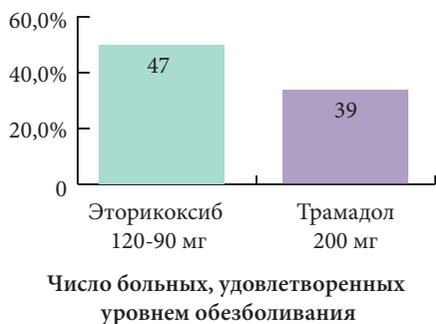


Рис. 2. Эффективность эторикоксиба 120-90 мг в сравнении с плацебо у больных, перенесших операцию по поводу Hallus valgus (n=100) [11]

Эффективность нового назначения оценивалась через 4 недели – оказалось, что более половины пациентов (52%) отметили значимое улучшение – снижение индекса WOMAC (боль при ходьбе) на 30% и более. Улучшение было достигнуто и по ряду других параметров, а также по степени удовлетворенности больных результатами лечения. Таким образом, эторикоксиб оказывается весьма удачной заменой, если предыдущее назначение других НПВП не позволило добиться терапевтического успеха [13].

Истекший год ознаменовался рядом крупных исследований, дополняющих и во многом меняющих наши представления по проблеме побочных эффектов НПВП. Среди них следует выделить работу испанских ученых LOGICA, результаты которой были опубликованы в августе 2010 г. Целью данного исследования был анализ «бремени» факторов риска у пациентов с ОА, имевших четкие показания для назначения НПВП: наличие выраженной суставной боли (≥ 50 мм по ВАШ или ≥ 5 баллов по 10-балльной вербальной шкале) и неэффективность анальгетиков – парацетамола и метамизола. Набор материала осуществлялся следующим образом: 374 ревматолога оценили состояние всех больных ОА (соответствующих критериям отбора), которых они наблюдали в течение 1 недели (с 2 по 8 октября 2006 г.). Таким образом, была собрана компактная и четкая информация о 3293 пациентах. Критериями высокого риска ЖКТ-осложнений были кровотечения в анамнезе, прием антикоагулянтов, а также наличие более 3 иных факторов риска; критериями высокого кардиоваскулярного риска – оценке по SCORE > 5% и/или наличие сахарного диабета типа 2, стенокардии или инфаркта миокарда в анамнезе.

Согласно полученным результатам, почти у половины больных ОА было сочетание среднего или высокого риска ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений. Так, высокий ЖКТ-риск имели 22,3%, высокий кардиоваскулярный риск – 44,2%,

а комбинацию высокого/среднего риска – 69,6% обследованных лиц. Лишь у 10,3% пациентов уровень риска был оценен как низкий. При этом, несмотря на столь очевидную опасность развития осложнений, 82,5% больных регулярно принимали НПВП [14].

В 2010 г. был, наконец, решен давний спор о том, что для профилактики осложнений со стороны ЖКТ более эффективно использование селективных ЦОГ-2-ингибиторов или неселективных НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП). По всей видимости, этот вопрос следует считать закрытым после публикации данных РКИ CONDOR, в ходе которого 4481 больной с РА или ОА, имеющих серьезные факторы риска НПВП-гастропатии, в течение 6 месяцев принимал С-НПВП целекоксиб 400 мг/сутки или диклофенак 150 мг/сутки + омепразол 20 мг. Согласно полученным данным, комбинация «традиционного» НПВП и ИПП отчасти уступала по своей безопасности С-НПВП. Так, число серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании комбинации оказалось достоверно выше: язвы желудка/ДПК возникли у 20 и 5 больных, железодефицитная анемия – у 77 и 15, а отмена лечения из-за ЖКТ-осложнений потребовалась 8% и 6% больным соответственно [15].

Любопытно, что, по мнению сербских исследователей, фармакоэкономическое преимущество «коксіб» – эторикоксиба и целекоксиба, в сравнении с комбинированным использованием традиционных НПВП + ИПП, сохраняется и в развивающихся странах. Эта тема, несомненно, должна быть близка российским врачам. Так, хотя номинальная стоимость «коксіб» достаточно высока (особенно для развивающихся стран), тем не менее, существенное снижение риска ЖКТ-осложнений делает их использование реально более выгодным, чем применение диклофенака в комбинации с омепразолом [16].

В 2010 г. были опубликованы сенсационные данные масштабного



го популяционного исследования, позволяющего по новому взглянуть на проблему сердечно-сосудистой безопасности НПВП. Его авторы, E. Fosbøl и соавт., исследовали когорту 1028427 условно здоровых жителей Дании, которые за 5 лет до включения в анализ не госпитализировались по поводу какого-либо заболевания. Почти половине из них за период с 1997 по 2005 гг. хотя бы один раз назначались НПВП: 301001 из них получал ибупрофен, 172362 – диклофенак, 40904 – напроксен, 16079 – рофекоксиб и 15599 – целекоксиб. Среди этих пациентов от патологии сердечно-сосудистой системы скончалось 2204 человека. Сопоставив частоту сердечно-сосудистых осложнений у лиц, получавших и не получавших НПВП, авторы определили относительный риск (RR) развития данной патологии при использовании различных представителей этой лекарственной группы. Так, риск гибели от сердечно-сосудистых причин не был повышен для напроксена, ибупрофена и целекоксиба – 0,84 (0,50–1,42), 1,08 (0,90–1,29) и 0,92 (0,56–1,51) соответственно, но был значимо выше для рофекоксиба – 1,66 (1,06–2,59) и особенно диклофенака – 1,91 (1,62–2,42). Весьма интересными оказались результаты анализа риска развития отдельных осложнений – кардио- и цереброваскулярных. Так, риск коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда был повышен для ибупрофена, диклофенака и обоих «коксибов» – 1,52, 1,82, 1,72, 1,93 соответственно. Лишь напроксен не ассоциировался с повышением этого риска – 0,98. Зато прием напроксена отчетливо повышал риск развития фатального и нефатального инсульта – 1,91, даже больше, чем диклофенак – 1,71; ибупрофен, рофекоксиб и целекоксиб выглядели существенно более безопасными – OR 1,29, 1,14 и 1,2 соответственно.

Таким образом, согласно полученным данным (а масштаб и качество проведения исследования делают их весьма весомыми), наиболее популярный в мире пред-

ставитель НПВП, диклофенак, оканчивается весьма опасным в связи с риском гибели от сердечно-сосудистых катастроф. В этом плане он демонстрирует риск даже больший в сравнении с рофекоксибом – препаратом, снятым с производства именно из-за сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, напроксен, который многими экспертами считается наиболее «кардиобезопасным» НПВП, показал существенное повышение риска ишемического инсульта [17].

Работа, выполненная в Исландии и охватившая всю небольшую популяцию этого острова, также не подтверждает представление о низком риске сердечно-сосудистых осложнений при использовании напроксена. Здесь исследуемую группу составили 108700 лиц, которым за период с 2001 по 2003 гг. назначались НПВП, из них 18197 получали диклофенак,

5889 – ибупрофен, 1550 – напроксен, 1016 – целекоксиб и 1976 – рофекоксиб. Согласно полученным данным, у жителей Исландии риск развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема диклофенака **оказался минимальным** и был взят за единицу отсчета. В сравнении с ним риск инфаркта миокарда был отчетливо повышен при использовании напроксена – 1,46 и рофекоксиба – 1,77, и фактически не различался при использовании ибупрофена и целекоксиба – 1,1 и 1,19 соответственно. Риск нестабильной стенокардии составил 1,02, 1,52, 0,63 и 1,23, а ишемического инсульта – 1,18, 2,13, 1,09 и 1,52. Как видно, в Исландии наиболее опасным НПВП (в плане сердечно-сосудистых осложнений) оказался рофекоксиб, но и напроксен отчетливо повышал риск развития инфаркта миокарда [18].

Новейшие данные по эффективности и безопасности НПВП (2010 год)

- Несмотря на внедрение новых лекарственных препаратов, потребность в НПВП при ревматологических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, не снижается (анализ 10-летней динамики исходов и лечения РА, Германия, n=38723).
- Комбинация противовоспалительных доз НПВП (эторикоксиба), генно-инженерных биологических препаратов и глюкокортикостероидов повышает эффективность купирования суставной боли при ревматоидном артрите (12-недельное РКИ P. Peloso и соавт., n=746).
- Переход на эторикоксиб при неэффективности предыдущей терапии НПВП сопровождается значимым улучшением у большинства больных (4-недельное исследование H. Lin и соавт., n=500).
- Эторикоксиб более эффективен в сравнении с трамадолом для купирования боли после операции по поводу Hallux valgus (8-дневное РКИ M. Brattwall и соавт., n=100).
- По соотношению эффективность/безопасность и материальным затратам на лечение эторикоксиб наиболее выгоден для начальной терапии болезни Бехтерева в сравнении с другими НПВП (фармакоэкономическое исследование J. Jansen и соавт., Великобритания).
- Подавляющее большинство больных, страдающих остеоартрозом и нуждающихся в приеме НПВП, имеют умеренный или высокий риск развития осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (исследование LOGICA, Испания).
- Селективный ЦОГ-2-ингибитор целекоксиб более безопасен в отношении риска развития ЖКТ-осложнений, чем диклофенак в комбинации с омепразолом (6-месячное РКИ CONDOR, n=4481).
- На популяционном уровне диклофенак демонстрирует сравнительно высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф (эпидемиологическое исследование, проведенное в Дании).
- Появились новые данные, что напроксен, который раньше считался наиболее безопасным среди НПВП в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений, способен повышать риск сердечно-сосудистых катастроф – прежде всего, ишемического инсульта (эпидемиологическое исследование, проведенное в Дании).



Появление в нашей стране эторикоксиба, препарата с высоким терапевтическим потенциалом и низким риском осложнений со стороны ЖКТ, существенно расширило возможности проведения анальгетической и противовоспалительной терапии.

Неприятные выводы в отношении напроксена были сделаны на основании масштабного исследования, проведенного в США. Его целью было определение риска развития ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата в реальной практике. Авторы работы – G. Singh и соавт., используя

Литература → с. 67

Калифорнийскую медицинскую базу данных MediCal, оценили частоту серьезных гастроинтестинальных осложнений у больных, получавших различные дозы этого препарата. Всего за период с 1999 по 2005 гг. среди жителей Калифорнии было выявлено 688 424 пациентов, получавших НПВП; из них 11 303 были госпитализированы в связи с развитием осложненных язв желудка и/или ДПК. Для проведения анализа был подобран соответствующий контроль (1:4, n=45212). Оказалось, что риск развития осложнений при использовании напроксена практически не зависел от дозы: так, для 500 мг/сутки он составил (RR) 2,51 (1,61–3,92); для 750 мг/сутки – 2,95 (2,34–3,73), а для 1000 мг/сутки – 3,1 (2,71–3,61). Таким образом, даже низкие дозы напроксена, рав-

ные «безрецептурным», способны вызвать опасные осложнения [19].

Таким образом, за истекший год мы существенно пополнили наши знания о различных аспектах использования НПВП. Несомненно, новая информация позволит более эффективно, а главное, более безопасно применять эти препараты в клинической практике. Появление в нашей стране эторикоксиба, препарата с высоким терапевтическим потенциалом и низким риском осложнений со стороны ЖКТ, существенно расширило возможности проведения анальгетической и противовоспалительной терапии. И нет сомнений в том, что в ближайшем будущем мы увидим собственные российские исследования, оценивающие национальный опыт применения этого многообещающего лекарства. ✨

Из истории

Клиническая форма и распознавание невралгий. H. Verger

Вашему вниманию предлагается реферат из «Врачебной газеты» № 50 за 1908 г. Надеемся, что опыт прошлых лет будет если и не полезен, то, по крайней мере, интересен современным неврологам и психиатрам.

Понятие о невралгии, самостоятельном заболевании нервов, не находится в полной гармонии с нашими современными научными сведениями. Следует считать, что невралгическая боль, под которой понимают самородную боль, локализирующуюся в области иннервации и не зависящую от местной травмы, воспаления или новообразования, представляет явление, которое патогенетически оказывается проявлением раздражения чувствительных проводников в каком-либо месте их проходимости, начиная от последних периферических окончаний до задних корешков включительно.

Анализ невралгий лица, грудной клетки и конечностей, происхождения которых вполне точно известно по отношению к локализации вызывающей боль причины, дает возможность

различать 2 совершенно отличных друг от друга типа, частью соответствующих невралгиям периферического происхождения, частью – невралгиям корешково-мозгового происхождения.

Невралгии периферического происхождения можно узнать по следующим характеристикам: боль держится постоянно, наблюдаются пароксизмы; по ходу нервов и в точках выхода периферических ветвей частью существует болезненность при давлении; растирание и интенсивное давление самородно болезненных поясов вызывает пароксизмы; кокаин впрыснутый loco dolente или по ходу нервных стволов или на уровне точки рефлекторных болевых возбуждений, моментально устраняет боль.

Невралгии, исходящие из корешков спинного мозга имеют определенные черты, им свойственно следующее: самородная боль особенно интенсивна, она может быть постоянной с пароксизмами или же исключительно происходить пароксизмами с совершенно безболезненными промежутками; боль локализуется не по ходу нервных стволов, а в областях, соответствующих топографическому расположению поясов корешковой иннервации; классические признаки боли, вызванной давлением на нервные стволы или места выхода периферических веточек, мало выражены и частью совершенно отсутствуют; кокаин loco dolente или по ходу нервов не производит успокоения.

Распознавание этих невралгий очень важное, так как обуславливает соответствующее этиологическое и патогенетическое лечение.

Г.К.

(Gazette Hebdomadaire des Sciences Medicales de Bordeaux, 16 августа)

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки быстроты эффекта^{1,2,а}

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



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеоартроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^б

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^бПрепарат 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)

^аВ рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследовании различных доз с 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®

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, боли и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеоартроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. 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 быстрых 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°C. 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 Идея, Инк.», 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2, Гостиница "Рэдиссон-Славянская", Южное крыло, тел. (495) 941-82-75, факс (495) 941-82-76.

Литература: 1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in ash te 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. Данные компании MSD. Перед назначением препарата АРКОКСИА® пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению, в особенности с разделами, посвященными, противопоказаниям и мерам предосторожности.



Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк. 119049, Россия, Москва, ул. Шаболовка, 10. Тел.: (495) 916-71-00. Факс: (495) 916-70-94. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Аркоксия® Зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Авторские права MSD Idea Inc, Glattbrugg, Switzerland, 2009. Все права защищены. 07-11-ACX-2009-RUCA-013(W-1245704)-J.



А.Б. Данилов

Витамины группы В: альтернатива стандартным анальгетикам?

- Ryan-Harshman M., Aldoori W. Carpal tunnel syndrome and vitamin B6 // *Can. Fam. Physician*. 2007. Vol. 53. № 7. P. 1161–2.
- Reyes-García G., Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increases the antiallostatic effect of gabapentin in the rat // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2004. № 47. P. 76–9.
- Rocha-Gonzalez H.I., Teran-Rosales F., Reyes-García G., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2004. № 47. P. 84–7.
- Schwieger G. Zur Frage der Rezidivprophylaxe von schmerzhaften. Wirbelsäulensyndromen durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie, Neurobion forte (Vitamin B1, B6, B12) gegen Placebo // *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie / N. Zollner et al. (edtr). Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1988. S. 169–181.*
- Song X.S., Huang Z.J., Song X.J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats // *Anesthesiology*. 2009. Vol. 10. № 2. P. 387–400.
- Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo controlled clinical study // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–5. Epub. 2008, May 13.
- Talaei A., Siavash M., Majidi H., Chehrei A. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // *Int. J. Food Sci Nutr.* 2009. P. 1–6.
- Thornalley P.J. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications // *Curr. Diabetes Rev.* 2005. Vol. 1. № 3. P. 287–98.
- Vetter G., Bruggemann G., Lettko M. et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes // *Z. Rheumatol.* 1988. Vol. 47. № 5. P. 351–62.
- Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L., Zeng Y.M., Song X.J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury // *Pain*. 2005. Vol. 116. № 1-2. P. 168–169.

О.В. Воробьева, В.В. Русая

Вегетативная дисфункция, ассоциированная с тревожными расстройствами

- Вегетативные расстройства (клиника, диагностика, лечение) / под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. С. 752.
- Lydiard R.B. Increased Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Panic Disorder: Clinical and Theoretical Implications // *CNS Spectr.* 2005. Vol. 10. № 11. P. 899–908.
- Lademann J., Mertesacker H., Gebhardt B. Psychische Erkrankungen im Fokus der Gesundheitsreporte der Krankenkassen // *Psychotherapeutenjournal*. 2006. № 5. P. 123–129.
- Andlin-Sobocki P., Jonsson B., Wittchen H.U., Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe // *Eur. J. Neurol.* 2005. № 12. Suppl 1. P. 1–27.
- Blazer D.G., Hughes D., George L.K. et al. Generalized anxiety disorder. Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study / eds. Robins L.N., Regier D.A. NY: The Free Press, 1991. P. 180–203.
- Perkonig A., Wittchen H.U. Epidemiologie von Angststörungen // *Angst- und Panikerkrankung / Kaster S., Muller H.J. (eds). Jena: Gustav Fischer Verlag, 1995. P. 137–56.*

А.Е. Картеев

Эторикоксиб и другие НПВП: новейшая информация, полученная в 2010 году

- Agrawal N.G., Porras A.G., Matthews C.Z. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man // *J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 43. № 3. P. 268–76.
- Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor // *Ann Pharmacother.* 2005. Vol. 39. № 5. P. 854–862.
- Brooks P., Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2006. Vol. 2. № 1. P. 45–57.
- Ramey D., Watson D., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. № 5. P. 715–722.
- Hunt R., Harper S., Watson D. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // *Amer. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 8. P. 1725–1733.
- Curtis S., Ko A., Bolognese J. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 12. P. 2365–2374.
- Canon C., Curtis S., FitzGerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet*. 2006. Vol. 18. № 368 (9549). P. 1771–1781.
- Ziegler S., Huscher D., Karberg K. et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative arthritis Centers // *ARD*. 2010. № 69. P. 1803–1808.
- Peloso P., Mehta A., Wang H. et al. Etoricoxib improves pain in rheumatoid arthritis (RA) patients on background corticosteroid and biologic therapies. EULAR-2010, AB0375.
- Moore R., Smugar S., Wang H. et al. Numbers-needed-to-treat analyses-do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials // *Pain*. 2010. Vol. 151. № 3. P. 592–597.
- Brattwall M., Turan I., Jakobsson J. Pain management after elective hallux valgus surgery: a prospective randomized double-blind study comparing etoricoxib and tramadol // *Anesth. Analg.* 2010. Vol. 111. № 2. P. 544–549.
- Jansen J., Gaugris S., Choy E. et al. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis // *Pharmacoeconomics*. 2010. Vol. 28. № 4. P. 323–344.
- Lin H., Cheng T., Wang J. et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial // *Int. J. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 13. № 2. P. 144–150.
- Lanas A., Tornero J., Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 8. P. 1453–1458.
- Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 173–179.



А.Е. Каратеев

Эторикоксиб и другие НПВП: новейшая информация, полученная в 2010 году

16. *Perić A., Toskić-Radojičić M., Dobrić S. et al.* Are COX-2 inhibitors preferable to combined NSAID and PPI in countries with moderate health service expenditures? // *J. Eval. Clin. Pract.* 2010. Vol. 16. № 6. P. 1090–1095.
17. *Fosbol E., Folke F., Jacobsen S. et al.* Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2010. № 3. P. 395–405.
18. *Gudbjornsson B., Thorsteinsson S., Sigvaldason H. et al.* Rofecoxib, but not celecoxib, increases the risk of thromboembolic cardiovascular events in young adults—a nationwide registry-based study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010. № 66. P. 619–625.
19. *Singh G., Mannalithara A., Sehgal A. et al.* The Risk of Complicated Gastrointestinal Ulcers with Naproxen Is Dose-Dependent // *Arthritis & Rheum.* 2010. Vol. 62. № 10. P. 926.

В.И. Шмырев, С.М. Крыжановский

Вторичная профилактика ишемического инсульта: антиагрегантная терапия у пациентов с высоким сосудистым риском

1. *Верещагин Н.В., Сулина З.А., Гераскин Л.А., Фоякин А.В.* Антигипертензивная терапия при сосудистой патологии мозга: успехи, спорные и нерешенные вопросы // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2003. № 2. С. 7–10.
2. *Евзельман М.А.* Совершенствование системы этапной помощи больным с ишемическим инсультом в г. Орле // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсулт. Приложение к журналу.* 2005. № 14. С. 8–18.
3. *Измайллов И.А.* Этиология, патогенез, клиническая диагностика, дифференциальная диагностика и лечение острых нарушений мозгового кровообращений // *Русский Медицинский Журнал.* 2003. Т. 11. № 10. С. 34.
4. *Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Воловец С.А., Кузин В.М.* Вторичная профилактика ишемического инсульта // *Справочник поликлинического врача.* 2006. Т. 4. № 1.
5. *Парфенов В.А.* Лечение инсульта // *РМЖ.* 2000. Т. 8. № 10. С. 426–432.
6. *Парфенов В.А.* Профилактика повторного ишемического инсульта // *Consilium Medicum.* 2004. Т. 6. № 2. С. 13–16.
7. *Парфенов В.А., Вербицкая С.В.* Вопросы вторичной профилактики инсульта у больных артериальной гипертензией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсулт. Приложение к журналу.* 2003. № 9. С. 213.
8. *Пирадов М.А.* Антиагрегантная терапия в профилактике повторных ишемических инсультов // *РМЖ.* 2003. Т. 11. № 12. С. 34–39.
9. *Скворцова В.И.* Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта // *Болезни нервной системы.* 2004. № 4. С. 34.
10. *Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В.* Рекомендации по вторичной профилактике ишемического инсульта // *Справочник поликлинического врача.* 2004. Т. 3. № 4. С. 35–38.
11. *Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А., Мешкова К.С., Алексеева Г.С.* Антиагреганты в профилактике ишемического инсульта: пути повышения эффективности // *Справочник поликлинического врача.* 2006. Т. 4. № 2.
12. *Стаховская Л.В., Квасова О.В., Пряникова Н.А., Ефремова Н.М., Скворцова В.И.* Применение дипиридамола (курантила) для вторичной профилактики инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000. № 4. С. 20–27.
13. *Стулин И.Д., Мусин Р.С., Сурикова И.Л., Мацкеплишвили М.Т., Шапкин Н.М. и др.* Роль инструментального мониторинга в диагностике и прогнозировании ОНМК // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсулт. Приложение к журналу.* 2003. № 9. С. 154.
14. *Сулина З.А., Танашиян М.М., Умарова Р.М.* Применение клопидогреля при ишемических цереброваскулярных заболеваниях // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсулт. Приложение к журналу.* 2003. № 9. С. 183.
15. *Федин А.И.* Профилактика инсульта // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2004. № 2. С. 12–15.
16. *Фоякин А.В., Гераскина Л.А.* Роль антитромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов // *РМЖ.* 2010. Т. 18. № 8.
17. *Яхно Н.Н., Валенкова В.А.* О состоянии медицинской помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения // *Неврологический журнал.* 1999. № 4. С. 44–45.
18. *Antithrombotic Trialists' Collaboration.* Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *British Med. J.* 2002. Vol. 324. P. 71–86.
19. *Appelros P., Nydevik I., Viitanen M.* Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency and recurrent stroke within the first year // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 1. P. 122–126.
20. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee* // *Lancet.* 1996. № 348. P. 1329–1339.
21. *Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.* 2006. № 354. P. 1706–1717.
22. *Bonita R.* Stroke prevention: a global perspective // *Stroke prevention* / Ed. J.W. Norris, V. Hachinski. Oxford: Oxford University Press, 2001. P. 259–274.
23. *Conway D.G., Lip Y.H., Yanaka K., Kato N., Nose T.* Letters to the Editor: Atrial Fibrillation and Stroke: More Concepts and Controversies // *Stroke.* 2001. Vol. 32. № 8. P. 1931–1938.
24. *Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al.* Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2004. Vol. 364. № 9431. P. 331–7.
25. *Elneihom A.M., Goransson M., Falke P., Janzon L.* Three-year survival and recurrence after stroke in Malmo, Sweden: an analysis of stroke registry data // *Stroke.* 1998. Vol. 29. P. 2114–2117.
26. *Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Anderson C.S.* Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century // *Lancet Neurol.* 2003. Vol. 2. № 1. P. 43–53.
27. *Furlan A.J.* Does the Combination of Warfarin and Aspirin Have a Place in Secondary Stroke Prevention? // *Yes Stroke.* 2009. № 40. P. 1942–1943.
28. *Grotta J.C., Alexandrov A.V.* Preventing Stroke // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 2321.
29. *Hankey G.J.* Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack // *Cerebrovasc Dis.* 2003. Vol. 16. № 1. P. 14–19.
30. *Hardie K., Hankey G.J., Jamrozik K., Broadhurst R.J., Anderson C.* Ten-Year Risk of First Recurrent Stroke and Disability After First-Ever Stroke in the Perth Community Stroke Study // *Stroke.* 2004. Vol. 35. P. 731.
31. *Hellen T., Coshall C., Tilling K.* Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London stroke register // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 6. P. 1457–1463.
32. *Joan T.M., Emilia B., Myunghee C.P., Ralph L.S., David W.D.* Risk Factors for Early Recurrence After Ischemic Stroke. The Role of Stroke Syndrome and Subtype // *Stroke.* 1998. Vol. 29. P. 2118–2124.
33. *Kelly J., Rudd A., Lewis R., Hunt B. J.* Venous Thromboembolism After Acute Stroke // *Stroke.* 2001. Vol. 32. № 1. P. 262–267.