



Препараты алендроновой кислоты в лечении остеопороза

К.м.н. Е.М. ЗАЙЦЕВА, д.м.н., проф. Л.И. АЛЕКСЕЕВА

Наиболее эффективными препаратами для лечения остеопороза являются бисфосфонаты – синтетические аналоги пирофосфатов костного матрикса, устойчивые к расщеплению ферментами. Эффективность алендроната, относящегося ко второму поколению бисфосфонатов, подтверждена большим числом клинических исследований. Препарат Осталон® Кальций-Д, содержащий алендроновую кислоту, колекальциферол и кальция карбонат, демонстрирует хорошую эффективность и переносимость пациентами.

Остеопороз (ОП) – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости и нарушением структуры (микроархитектоники) костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости кости и риску возникновения переломов [1]. ОП относится к числу наиболее распространенных заболеваний, являясь одной из главных причин переломов шейки бедра и тел позвонков, а следовательно, инвалидизации больных. По данным ВОЗ, среди неинфекционных заболеваний ОП занимает четвертое по частоте место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета. В России, по данным НИИР РАМН, частота ОП и остеопении у женщин старше 50 лет составляет 34% в поясничном отделе позвоночника и 43% в шейке бедренной кости; у мужчин – 27% и 44% соответствен-

но (работа выполнена в рамках Европейской программы изучения остеопороза позвоночника – EVOS) [2]. При обследовании другой крупной когорты больных – 2155 женщин в возрасте 55 лет и старше, наблюдавшихся в поликлинике Центрального округа г. Москвы, – частота ОП в поясничном отделе позвоночника составила 29,8% [3]. Данные по частоте переломов тоже неутешительны: около 40% женщин и 13% мужчин европеоидной расы в возрасте 50 лет и старше имеют, по крайней мере, один клинически значимый перелом [4]. А тот факт, что переломы костей при ОП возникают даже вследствие небольшой травмы, например, падения с высоты собственного роста или подъема тяжестей, делают ОП важной социально-экономической проблемой.

Учитывая вышесказанное, лечение ОП должно быть направлено

прежде всего на снижение риска переломов скелета. На сегодняшний день существует достаточно большой спектр лекарственных средств для лечения данного заболевания. Но наиболее эффективными препаратами, бесспорно, являются бисфосфонаты [5–7].

Несмотря на то что история бисфосфонатов начинается с XIX века, в медицине они применяются относительно недавно, а первоначально их использовали для смягчения воды в ирригационных системах. В дальнейшем, благодаря открытию их способности предотвращать растворение гидроксиапатита, были предприняты попытки применения бисфосфонатов для лечения нарушений костного метаболизма (болезни Педжета и гиперкальциемии опухолевого генеза). Это произошло лишь в 1960-е гг., а реальный механизм действия бисфосфонатов был продемонстрирован совсем недавно – в 1990-е гг. – на примере алендроната [8].

Бисфосфонаты являются синтетическими аналогами пирофосфатов костного матрикса, которые устойчивы к расщеплению ферментами. Основным механизмом действия всех бисфосфонатов является ингибирование костной резорбции путем подавления активности остеокластов, что приводит к увеличению костной массы. Алендронат относится ко



второму поколению бисфосфонатов, содержащих в своей химической структуре один атом азота. Эти азотсодержащие бисфосфонаты, вошедшие в медицинскую практику в конце 80-х гг. XX века, оказывают более активное антирезорбтивное действие по сравнению с препаратами первого поколения (клодронат, этидронат). Это обусловлено особенностью метаболизма бисфосфонатов I поколения, которые метаболизируются с образованием соединений – аналогов АТФ. Эти соединения накапливаются в остеокластах и нарушают их функцию. Аминобисфосфонаты имеют принципиально иной механизм действия: сами они не метаболизируются, но вмешиваются в процесс обмена мевалоната (путем ингибирования фермента фарнезил-пирофосфатазы), нарушая тем самым дифференцировку предшественников остеокластов, а также стимулируя апоптоз зрелых клеток. Проникая в костную ткань, бисфосфонаты создают высокую концентрацию в лакунах резорбции и уменьшают их глубину (как было показано в исследованиях *in vitro*). Кроме того, бисфосфонаты способствуют увеличению коли-

чества остеобластов в губчатой и кортикальной кости, а также снижению секреции остеобластами остеокласт-стимулирующего фактора.

Все вышеперечисленное вместе способствует восстановлению объема кости и повышению ее прочности, а следовательно, снижению риска переломов. Эффективность алендроната в отношении всех видов переломов подтверждена большим числом длительных клинических исследований. Было проведено несколько крупных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по изучению эффективности алендроната при ОП:

- исследование FOSIT, включающее 153 центра в 34 странах-участницах и 1908 женщин постменопаузального возраста с ОП, длительность исследования 1 год [9];
- исследование FIT, включающее 11 центров США и 3658 женщин в постменопаузе, длительность 3 года [10];
- исследование FLEX – 10-летнее наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 мг и 10 мг алендроната либо переведенных в группу плацебо после 5 лет терапии алендронатом [11].

Эффективность алендроната подтверждена большим числом длительных клинических исследований, в которых получены доказательства эффективности алендроната в отношении всех видов переломов.

Во всех исследованиях ежедневный прием 10 мг алендроната показал высокую эффективность, увеличивая минеральную плотность кости (МПК) в шейке бедра и позвоночнике (уровень доказательности A) и достоверно снижая частоту переломов в позвоночнике, шейке бедренной кости и предплечье.

По данным исследования FLEX, у пациентов, переведенных на плацебо после 5 лет терапии алендронатом, отмечалось снижение МПК в проксимальных отделах бедра (-2,4%; 95% ДИ (-2,9)–(-1,8%); $p < 0,001$) и в поясничном отделе позвоночника (-3,7%; 95% ДИ (-4,5)–(-3,0%); $p < 0,001$), однако значения МПК не возвращались к исходному уровню, а риск периферических переломов достоверно между группами не различался.

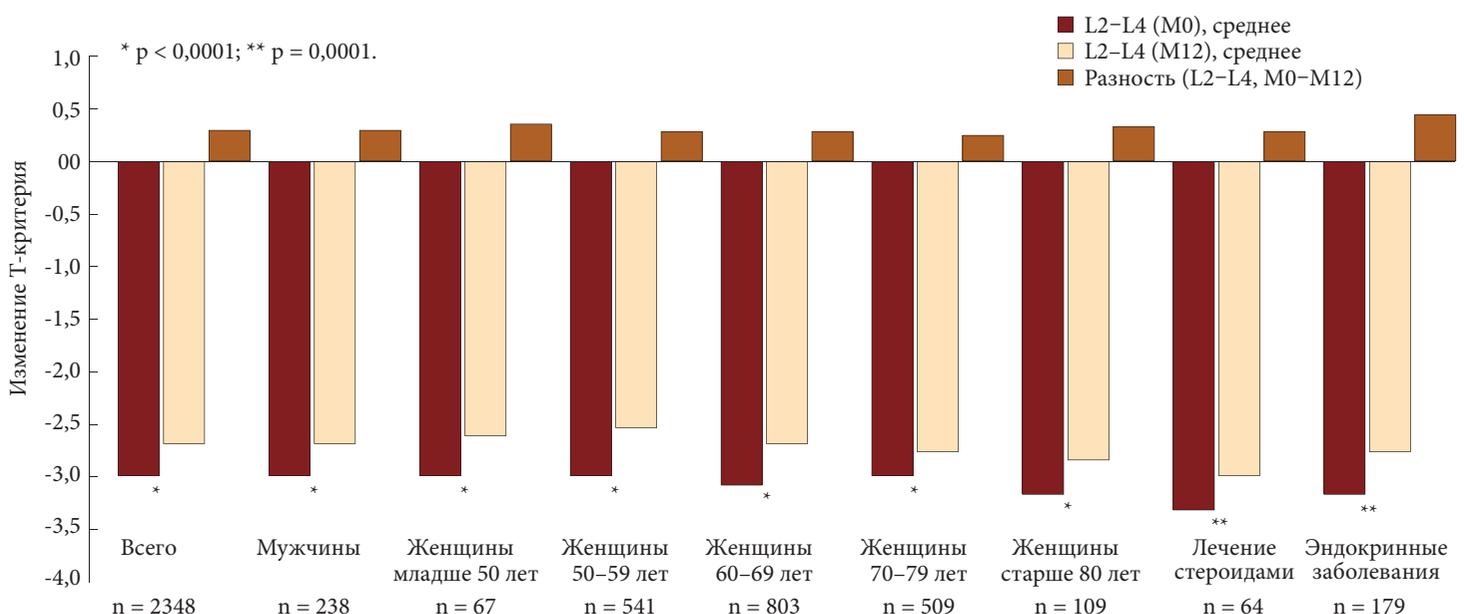


Рис. 1. Эффективность Осталона при остеопорозе (поясничный отдел позвоночника)

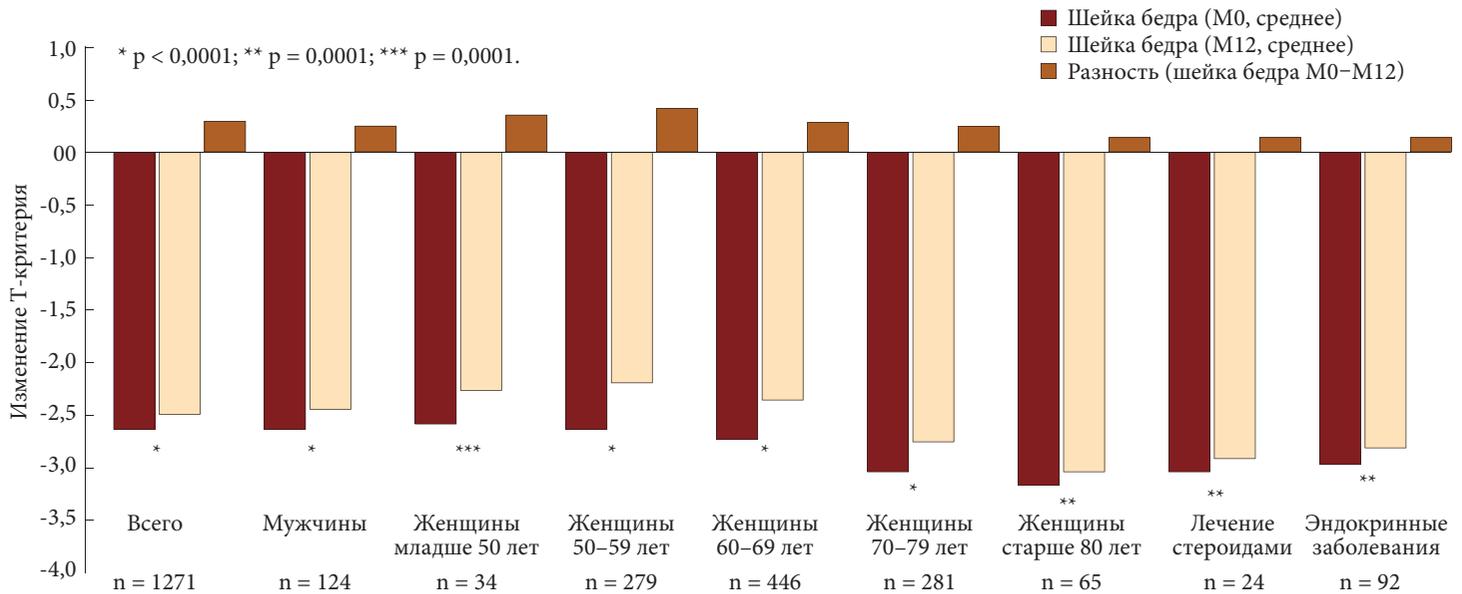


Рис. 2. Эффективность Осталона при остеопорозе (шейка бедра)

В дальнейшем были опубликованы данные об эффективности терапии алендронатом по сравнению с плацебо в сочетании с препаратами кальция и витамина D. Так, по данным Кохрановского систематического обзора [12], анализирующего результаты 11 РКИ (12 068 женщин), проведенных за период с 1966 по 2007 г., было отмечено значимое снижение абсолютного риска переломов позвонков (на 6%), шейки бедренной кости (на 1%) и периферических переломов (на 2%) у больных, получавших терапию алендронатом (уровень доказательности А).

Таким образом, использование алендроната остается актуальным по сегодняшний день, по мнению многих авторов, препарат является «золотым стандартом» в лечении ОП. Дальнейшее

направление в использовании алендроновой кислоты связано с разработкой пролонгированных препаратов, создающих возможность интермиттирующего введения, что является более рациональным как с медицинской точки зрения, так и по соображениям комплаентности.

В нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях было продемонстрировано, что прием алендроната один раз в неделю в дозе 70 мг терапевтически эквивалентен ежедневной дозе препарата 10 мг. Кроме того, для данной формы препарата отмечалась лучшая переносимость, в частности, меньшая частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта [13–17].

Постмаркетинговое неинтервенционное исследование Осталона (алендронат натрия тригидрат, 1 таблетка которого содержит 91,35 мг, что соответствует содержанию 70 мг алендроновой кислоты) длительностью 12 месяцев (апрель 2006 г. – июнь 2007 г.), проведенное в 294 центрах по лечению остеопороза в Венгрии и включающее 4360

пациентов с остеопорозом, показало хорошую эффективность и переносимость препарата (рис. 1–3).

Именно эти преимущества были учтены при создании препарата Осталон® Кальций-Д, который представляет собой комбинацию таблеток, содержащих алендроновую кислоту в дозе 70 мг (№ 4), и таблеток, содержащих колекальциферол – активную форму витамина D – 400 МЕ (10 мкг) и кальция карбонат с содержанием 600 мг ионизированного кальция (№ 28). Подобная форма выпуска является очень удобной для пациентов, поскольку включает полный набор препаратов, необходимых для лечения ОП в течение месяца, и, следовательно, способствует повышению комплаентности.

Следует отметить, что биодоступность колекальциферола в комбинации с алендроновой кислотой сходна с его биодоступностью при изолированном приеме. Биодоступность алендроновой кислоты при приеме натощак (за 2 часа до еды) составляет 0,64%, T1/2 – 72 часа, конечное T1/2 (выведение из костной ткани) – более 10 лет.

Использование алендроната остается актуальным по сегодняшний день, по мнению многих авторов, препарат является «золотым стандартом» в лечении ОП.

ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д

70 мг алендроната

600 мг кальция

400 МЕ витамина Д₃

Три компонента комплексной
терапии остеопороза!



- Соответствует Российским и Европейским рекомендациям по лечению остеопороза
- Достоверно снижает риск остеопоротических переломов
- Обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



Ионы кальция всасываются в основном в проксимальной части тонкого кишечника, при этом только 10% всасывается пассивно, а подавляющая часть кальция – 90% – путем активного механизма, контролируемого витамином D. Препарат кальция и витамина D, входящий в состав Осталон® Кальций-Д, дополняет действие алендроновой кислоты, повышая эффективность препарата.

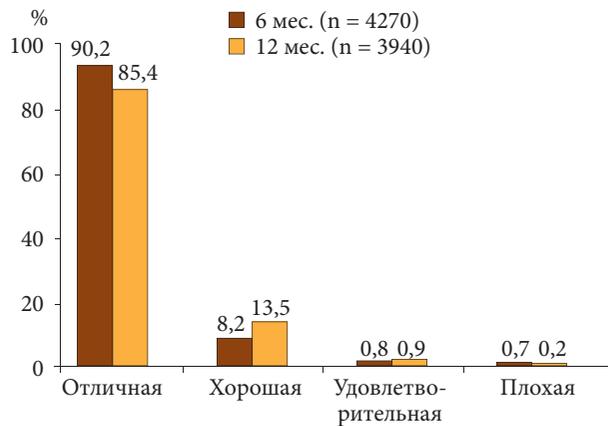


Рис. 3. Переносимость Осталона при применении в течение 6 и 12 месяцев

Показаниями к применению препарата Осталон® Кальций-Д являются:

- остеопороз у женщин в постменопаузе (снижение риска развития переломов, в т.ч. переломов бедренной кости и компрессионных переломов тел позвонков);
- остеопороз у мужчин (снижение риска развития переломов);
- остеопороз, вызванный длительным приемом глюкокортикоидов.

Дозировка препарата традиционная: таблетки, содержащие алендроновую кислоту, назначают по

70 мг 1 раз в неделю. Таблетки, содержащие комбинацию «колекальциферол + кальция карбонат», назначают по 1 шт. ежедневно, не ранее чем через 3 ч после приема алендроновой кислоты. Наличие в составе Осталон® Кальций-Д витамина D₃ (колекальциферола) является бесспорным преимуществом препарата. Витамин D является основным регулятором гомеостаза кальция и фосфора в организме человека и необходим для нормальной минерализации костей. Витамин D усиливает всасывание ионов кальция и фосфора в тонком кишечнике и снижает их выделение почками. Известно, что ионы кальция всасываются в основном в проксимальной части тонкого кишечника, при этом только 10% всасывается пассивно, а подавляющая часть кальция – 90% – путем активного механизма, контролируемого витамином D. В свою очередь, витамин D₃ поступает с пищей растительного происхождения, а также образуется в коже из витамина D₂ под действием ультрафиолетовых лучей. Однако поступающий с пищей витамин D всасывается только на 50%, а небольшое количество солнечных дней в большинстве стран Европы и северных областях и средней полосе России приводит к его дефициту. По данным немецких исследователей (N. Vreijawi и соавт.) [18], у 84,7% обследованных авторами пациентов с ОП и остеоартрозом имелся дефицит витамина D₃. Таким образом, очевидно, что пациентам с ОП необходимо дополнительное поступление витамина D₃, который подвергается в организме дальнейшему превращению: в печени – в 25-гидрокси-колекальциферол и далее в почках – в активную форму 1,25-дигидрокси-колекальциферол. Дальнейшие исследования показали, что снижение уровня 1,25-дигидрокси-витамина D может приводить не только к нарушению минерального обмена, но и к развитию миопатии, проявляющейся в слабости проксимальных мышц, изменению походки, трудностям при вставании с постели и со

стула. H.A. Bischoff и соавт. [19] в 1999 г. показали, что у пожилых людей (старше 65 лет) наблюдается обратная корреляция между концентрацией 1,25-дигидрокси-витамина D в сыворотке крови и силой разгибания в коленном суставе. Позднее этими же авторами была выявлена ассоциация между нормальным уровнем витамина D и более высокой мышечной силой рук, лучшей способностью встать со стула и меньшим риском падений [20]. Это еще раз подтверждает целесообразность применения препаратов витамина D у больных ОП с целью оптимизации нервно-мышечной функции и профилактики падений, в большинстве случаев приводящих к переломам.

Недавнее исследование S.H. Scharla и соавт. [21] описывает эффекты витамина D (альфакальцидола) на метаболизм кости, уровень цитокинов, силу мышц и выраженность боли у пожилых пациентов с ревматоидным артритом и остеопенией. При анализе результатов было обнаружено, что в группе больных, принимавших 1 мкг альфакальцидола + 500 мг кальция ежедневно, значительно снижалось содержание маркера костной резорбции (NTX) в моче. Кроме того, прием альфакальцидола сопровождался достоверным снижением уровня ФНО-α. Данный факт подтверждает предварительные данные, опубликованные G. Hein и P. Oelzner, отметивших снижение уровня ФНО-α и ИЛ-6 у больных ревматоидным артритом [22]. В работе S.H. Scharla и соавт. подтверждено увеличение мышечной силы у пациентов, принимавших альфакальцидол, а также отмечено улучшение суммарного показателя боли, что может быть объяснено снижением содержания ФНО-α (коррелирующего с выраженностью боли) и улучшением мышечной функции.

Таким образом, препарат кальция и витамина D, входящий в состав Осталон® Кальций-Д, дополняет действие алендроновой кислоты, повышая эффективность препарата. ☺

Литература
→ С. 57–58



Е.М. ЗАЙЦЕВА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА

Препараты алендроновой кислоты в лечении остеопороза

26. Luengo M., Picado C., Piera C., Guañabens N., Montserrat J.M., Rivera J., Setoain J. Intestinal calcium absorption and parathyroid hormone secretion in asthmatic patients on prolonged oral or inhaled steroid treatment // Eur. Respir. J. 1991. Vol. 4. № 4. P. 441–444.
27. Manning P.J., Evans M.C., Reid I.R. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1992. Vol. 36. № 3. P. 229–234.
28. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. № 7. P. 1496–1503.
29. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K., Roux C., Lau C.S., Reginster J.Y., Papanastasiou P., Ferreira A., Hartl F., Fashola T., Mesenbrink P., Sambrook P.N.; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9671. P. 1253–1263.
30. Reid D.M., Hughes R.A., Laan R.F., Sacco-Gibson N.A., Wenderoth D.H., Adami S., Eusebio R.A., Devogelaer J.P. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. № 6. P. 1006–1013.
31. Ringe J.D., Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987. Vol. 33. № 1. P. 35–39.
32. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J., Brown J.P., Hawkins F., Goemaere S., Thamsborg G., Liberman U.A., Delmas P.D., Malice M.P., Czachur M., Daijotis A.G. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 5. P. 292–299.
33. Saag K.G., Shane E., Boonen S., Marin F., Donley D.W., Taylor K.A., Dal-sky G.P., Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 20. P. 2028–2039.
34. Sambrook P.N., Kotowicz M., Nash P., Styles C.B., Naganathan V., Henderson-Briffa K.N., Eisman J.A., Nicholson G.C. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium // J. Bone Miner. Res. 2003. Vol. 18. № 5. P. 919–924.
35. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures // J. Bone Miner. Res. 2001. Vol. 16. № 3. P. 581–588.
36. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. № 6. P. 993–1000.
37. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., Begaud B., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom // QJM. 2000. Vol. 93. № 2. P. 105–111.
38. Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P., Cohen S., Reid D.M., Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. № 11. P. 3224–3229.
39. Vestergaard P., Olsen M.L., Paaske Johnsen S., Rejnmark L., Sørensen H.T., Mosekilde L. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark // J. Intern. Med. 2003. Vol. 254. № 5. P. 486–493.
1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis // WHO technical report. Series 843. Geneva: WHO, 1994.
2. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов // Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003. С. 10–53.
3. Торонцова Н.В., Баркова Т.В., Михайлов Е.Е. и др. Распространенность остеопении и остеопороза среди населения г. Москвы в возрасте 50 лет и старше // Третий Российский симпозиум по остеопорозу: Тезисы докл. СПб., 2000. С. 73–76.
4. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis // Am. J. Med. 1997. Vol. 103. № 2A. P. 3S–11S.
5. Gonnelli S., Rottoli P., Cepollaro C. et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients // Calcif. Tissue Int. 1997. Vol. 61. P. 382–385.
6. Jansen J.P., Bergman G.J., Huels J., Olson M. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis // Semin. Arthritis Rheum. 2011. Vol. 40. № 4. P. 275–284.
7. O'Neill S., Sambrook P., Diamond T. et al. Guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis for general practitioners // Aust. Fam. Physician. 2002. Vol. 31. № 10. P. 921–928.
8. Fleisch H. Development of bisphosphonates // Breast Cancer Res. 2002. Vol. 4. № 1. P. 30–34.
9. Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A. et al.; International Trial Study Group. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax // Osteoporos Int. 1999. Vol. 9. № 5. P. 461–468.
10. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. et al.; FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 11. P. 4118–4124.
11. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al.; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX) a randomized trial // JAMA. 2006. Vol. 296. № 24. P. 2927–2938.
12. Wells G.A., Cranney A., Peterson J. et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 23. № 1. P. CD001155.
13. Schnitzer T., Bone H.G., Grepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis // Aging Clin. Exp. Res. 2000. Vol. 12. P. 1–12.
14. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. 3rd et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis // J. Bone Mineral Research. 2002. Vol. 17. № 11. P. 1988–1996.
15. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study // Clin. Ther. 2002. Vol. 24. № 11. P. 1871–1886.



Литература

16. Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R. et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Mayo Clin. Proc. 2002. Vol. 77. № 10. P. 1044–1052.
17. Lanza F., Sahba B., Schwartz H. et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. № 1. P. 58–64.
18. Brijawi N., Eckardt A., Pitton MB. et al. Bone mineral density and vitamin D status in female and male patients with osteoarthritis of the knee or hip // Eur. Surg. Res. 2009. Vol. 42. № 1. P. 1–10.
19. Bischoff H.A., Stahelin H.B., Urscheler N. et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1999. Vol. 80. № 1. P. 54–58.
20. Bischoff H.A., Conzelmann M., Lindemann D. et al. Self-reported exercise before age 40: influence on quantitative skeletal ultrasound and fall risk in the elderly // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2001. Vol. 82. № 6. P. 801–806.
21. Scharla S.H., Schacht E., Bawey S. et al. Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis // Arthritis + rheuma. 2003. Vol. 23. P. 268–274.
22. Hein G., Oelzner P. Vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis: findings – hypotheses – consequences // Z. Rheumatol. 2000. Vol. 59. Suppl. 1. P. 28–32.
23. Vandooren B., Kruithof E., Yu D.T. et al. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor alpha blockade in spondylarthropathy // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 51. № 5. P. 691–699.
24. Lange U., Boss B., Teichmann J. et al. Serum amyloid A – an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis // Rheumatol. Int. 2000. Vol. 19. № 4. P. 119–122.
25. Yildirim K., Erdal A., Karatay S. et al. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis // South Med. J. 2004. Vol. 97. № 4. P. 350–353.
26. Maksymowych W.P., Poole A.R., Hiebert L. et al. Etanercept exerts beneficial effects on articular cartilage biomarkers of degradation and turnover in patients with ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. 2005. Vol. 32. № 10. P. 1911–1917.
27. Maksymowych W.P., Jhangri G.S., Lambert R.G. et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. № 5. P. 959–965.
28. Braun J., Xiang J., Brandt J. et al. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor alpha: first clinical and laboratory experiences // Ann. Rheum. Dis. 2000. Vol. 59. Suppl. 1. P. i85–i89.

**О.А. РУМЯНЦЕВА, А.Г. БОЧКОВА, Е.Ю. ЛОГИНОВА,
А.А. НОВИКОВ, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, Н.В. БУНЧУК**
Влияние терапии инфликсимабом на лабораторные
маркеры воспаления у больных анкилозирующим
спондилитом

1. O'Shea F., Salonen D., Inman R. The challenge of early diagnosis in ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. 2007. Vol. 34. № 1. P. 5–7.
2. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al. Ankylosing spondylitis: an overview // Ann. Rheum. Dis. 2002. Vol. 61. Suppl. 3. P. iii8–iii18.
3. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial // Lancet. 2002. Vol. 359. № 9313. P. 1187–1193.
4. Stone M.A., Payne U., Pacheco-Tena C. et al. Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2004. Vol. 63. № 1. P. 84–87.
5. Dougados M., Gueguen A., Nakache J.P. et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. 1999. Vol. 26. № 4. P. 971–974.
6. Spoorenberg A., van der Heijde D., de Klerk E. et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. 1999. Vol. 2. № 4. P. 980–984.
7. Ward M.M. Outcomes in ankylosing spondylitis: what makes the assessment of treatment effects in ankylosing spondylitis different? // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. Suppl. 3. P. iii25–iii28.
8. Chen C.H., Lin K.C., Yu D.T. et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity // Rheumatology (Oxford). 2006. Vol. 45. № 4. P. 414–420.
9. Yang C., Gu J., Rihl M. et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 and macrophage colony-stimulating factor 1 correlate with disease ac-

Н.В. ЯРЫГИН, О.К. ШАКЛЫЧЕВ, Е.И. КАРАМЫШЕВА
Диагностика эффективности консервативного лечения
артрозо-артритов препаратом Артра

1. Волков М.В., Дедова В.Д. Детская ортопедия. М.: Медицина, 1972. 220 с.
2. Загородний Н.В. и др. Эндопротезирование крупных суставов человека: Учебное пособие. М.: ИПК РУДН, 2008. 134 с.
3. Зоря В.И., Паршиков М.В., Скобцов М.И., Попов А.В. Способы удлиняющей остеотомии бедренной кости при заболеваниях тазобедренного сустава у подростков и взрослых // Удлинение конечностей и замещение дефектов костей. Материалы докладов первой международной, пятой республиканской конференции травматологов-ортопедов Крыма «Крымские вечера». Ялта, 1996. С. 41–42.
4. Никулин В.В., Колобов С.В., Ярыгин Н.В. и др. Роль противовоспалительных цитокинов в патогенезе деформирующих артрозов крупных суставов // Сб. материалов 13-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство»: тез. докл. М., 2006. С. 430–431.
5. Шаклычев О.К., Кочкаров Э.Д., Назаров Р.А., Бегенчева М.И. Консервативное лечение врожденного вывиха бедра у детей // Материалы научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, посвященной 8-й годовщине Независимости Туркменистана. Ашхабад, 1999. С. 7.
6. Чичасова Н.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза // РМЖ. 2003. Т. 11. № 23. С. 1277–1279.
7. Ярыгин Н.В., Сарвин А.Г., Малухов З.Х. и др. Диагностика стадии коксартроза на основании уровня цитокинов в крови и синовиальной жидкости // Материалы международной Пироговской научно-практической конференции «Остеосинтез и эндопротезирование». М., 2008. С. 192.