

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

34
2013

*ревматология, травматология
и ортопедия №1*

Здравоохранение сегодня

Система организации вторичной профилактики остеопоротических переломов

Клиническая эффективность

Бисфосфонаты при остеопорозе:
фокус на безопасности

Целесообразность применения Терафлекса
у пациентов с остеоартрозом

Преимущества локальных форм НПВП
при ревматических заболеваниях

Миорелаксанты в терапии анкилозирующего
спондилита

Медицинский форум

Хумира – 10 лет в мире, 5 лет в России

Симптоматическая терапия ревматических
заболеваний

ХІІІ СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПО РЕВМАТОЛОГИИ

23–24 СЕНТЯБРЯ 2013 года, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Министерство здравоохранения РФ
- Правительство Санкт-Петербурга
- Северо-западное отделение РАМН
- Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
- Ассоциация ревматологов России
- Научно-исследовательский институт ревматологии
- Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье»

ТЕМАТИКА

- Эпидемиология ревматических заболеваний в Северо-Западном регионе Российской Федерации
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии системных аутоиммунных заболеваний
- Актуальные проблемы кардиологии в ревматологии
- Актуальные проблемы кардиохирургии в ревматологии
- Актуальные проблемы ортопедии в ревматологии
- Актуальные вопросы ревматологии в педиатрии
- Профилактика и социальные аспекты ревматических заболеваний

В конференции примут участие около 500 специалистов из стационарных и амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений различного профиля и научно-исследовательских медицинских учреждений, научных и клинических центров Санкт-Петербурга, Ленинградской области и Северо-Западного региона.

В рамках программы планируются пленарные и секционные заседания, сателлитные симпозиумы, круглые столы и клинические разборы.

**ВО ВРЕМЯ КОНФЕРЕНЦИИ БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!**



МОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

194044, Санкт-Петербург,
Пироговская набережная, 5/2

(812) 380 31 52, (812) 380 31 53

Электронная почта:

ph@peterlink.ru

Сайт: www.congress-ph.ru

Контактное лицо:

Анна Кузнецова



Эффективная
фармакотерапия. 34/2013
Ревматология, травматология
и ортопедия. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор
член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:
докт. мед. наук, проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ
докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления
«Ревматология, травматология и ортопедия»:**
Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА,
В.В. БАДОКИН, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ,
Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Н.В. ЗАГОРДНИЙ,
Е.Г. ЗОТКИН, Д.Е. КАРАТЕЕВ,
О.М. ЛЕСНЯК, Н.В. ТОРОПЦОВА,
Н.В. ЧИЧАСОВА, Н.В. ЯРЫГИН

© ИД ГК «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»
А. СИНИЧКИН

Менеджер направления
«Ревматология, травматология и ортопедия»
А. КОЧЕТКОВА (farmeffective@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер А. ВАСЮК
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 8000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их
фрагментов возможно только с письменного
разрешения редакции журнала. Мнение редакции
может не совпадать с мнением авторов.

**Авторы, присылающие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация размещена на сайте www.eftj.ru.**

Содержание

Здравоохранение сегодня

- О.М. ЛЕСНЯК
Современная модель оказания медицинской помощи при остеопорозе,
основанная на вторичной профилактике переломов 4

Клиническая эффективность

- Н.В. ТОРОПЦОВА
Долгосрочная терапия бисфосфонатами.
Вопросы эффективности и безопасности 12
- В.В. БАДОКИН
Патогенетическое обоснование терапии остеоартроза комбинированным
препаратом Терафлекс 20
- Р.М. БАЛАБАНОВА
Эффективность локальных форм нестероидных противовоспалительных
препаратов для купирования боли и воспаления
при ревматических заболеваниях 28
- В.В. БАДОКИН
Патогенетическое и клиническое значение тизанидина в терапии
анкилозирующего спондилита 32

Медицинский форум

- VI съезд ревматологов России
Сателлитный симпозиум компании «AbbVie»
«Хумира – 10 лет в мире, 5 лет в России: жизнь коротка, искусство вечно» 38
- Сателлитный симпозиум компании «Сотекс»
«Симптоматическая терапия ревматических заболеваний» 48

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

Ye.I. SHMELYOV, 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

Public health service today

O.M. LESNYAK

Current standards of osteoporosis management: secondary prevention of fractures 4

Clinical efficacy

N.V. TOROPTSOVA

Efficacy and safety of long-term bisphosphonates 12

V.V. BADOKIN

Pathogenetical rationale for treatment of osteoarthritis
using the combination drug Teraflex 20

R.M. BALABANOVA

Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment
of pain and inflammation in rheumatic diseases 28

V.V. BADOKIN

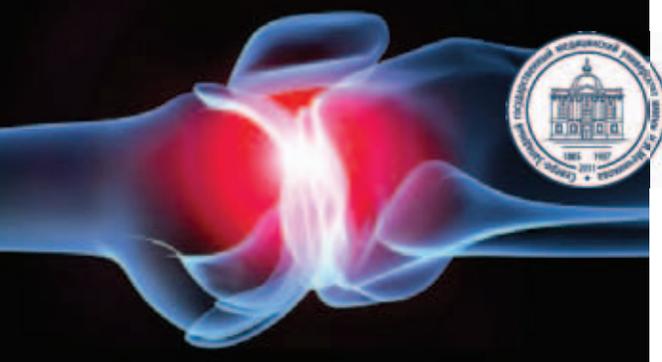
Pathogenetic and clinical significance of tizanidine in the treatment
of ankylosing spondylitis 32

Medical forum

6th Russian Rheumatological Congress

Satellite Symposium sponsored by AbbVie 'Humira – 10 years in the world,
5 years in Russia: vita brevis, ars longa' 38

Satellite Symposium sponsored by Sotex 'Symptomatic treatment
of rheumatic diseases' 48



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

18-20 сентября 2013 года, Санкт-Петербург

ОРГАНИЗАТОРЫ

- ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
- МОО «Человек и его здоровье»

СЕМИНАРЫ

«ДЕРМАТОМИОЗИТ У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННЫЕ СХЕМЫ ТЕРАПИИ»

Модераторы: профессор И.А.Горланов (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет), доцент М.М.Костик (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет)

«ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ»

Модераторы: профессор В.А.Кельцев (Государственный медицинский университет, г. Самара), профессор Е.С.Жолобова (Государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, г.Москва)

«БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ПРИНЦИПЫ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ; PRINTO КАК КООРДИНАТОР КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ»

Модераторы: И.П.Никишина (Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, г. Москва), В.Г.Часнык (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет)

«АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ»

Модераторы: доцент М.М.Костик (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет), зав. отделением И.П.Никишина (Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, г. Москва)

«СИСТЕМНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ»

Модераторы: профессор А.Grom (Cincinnati, USA), профессор В.Г.Часнык (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет)

«ТУБЕРКУЛЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ»

Модераторы: профессор М.Е.Лозовская (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет), профессор Г.А.Новик (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет)

«БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ УВЕИТОВ У ДЕТЕЙ»

Модераторы: профессор Е.Е.Сомов (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет), доцент М.Ф.Дубко (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет)

«ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ»

Модераторы: профессор А.Grom (Cincinnati, USA), профессор М.О.Ревнова (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет)

«УЛЬТРАЗВУКОВАЯ СОНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ АРТРИТОВ У ДЕТЕЙ»

Модераторы: профессор Е.В.Синельникова (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет), доцент К.В.Раймуев (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург)

**ВО ВРЕМЯ КОНФЕРЕНЦИИ БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!**



МОО «Человек и его здоровье», Санкт-Петербург, Пироговская наб. 5/2
Тел. (812) 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54, 380-31-55, 380-31-56, 380-31-57

www.congress-ph.ru

ph@peterlink.ru



ГБОУ ВПО
«Уральский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

Современная модель оказания медицинской помощи при остеопорозе, основанная на вторичной профилактике переломов

О.М. Лесняк

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Лесняк, olga.m.lesnyak@yandex.ru

Несмотря на наличие эффективных и безопасных противоостеопоротических препаратов, позволяющих повысить минеральную плотность костной ткани и снизить риск переломов, большинство больных остеопорозом, уже перенесших низкоэнергетические переломы, не получают соответствующего лечения. В статье представлен современный подход к ведению пациентов после малотравматичных переломов, направленный на улучшение диагностики остеопороза и вовлечение в процесс лечения как можно большего количества нуждающихся в нем больных. На основании обзора литературных источников показано, что наибольшая эффективность вторичной профилактики остеопоротических переломов отмечается при внедрении в медицинских учреждениях многокомпонентной системы вторичной профилактики при участии специального координатора. Эта система занимается организацией обследования и лечения больного с переломом начиная с обращения к травматологу и до специалиста по остеопорозу. Задачи системы разнообразны: от выявления пациентов с высоким риском повторных переломов до оценки приверженности пациента противоостеопоротической терапии и исходов лечения.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, вторичная профилактика остеопоротических переломов

Остеопороз и вызванные им низкоэнергетические переломы представляют собой важную медицинскую и экономическую проблему для здравоохранения всех стран мира, включая Россию. Каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина в Российской Федерации, достигшие возраста 50 лет, имеют признаки остеопороза. Согласно результатам эпидемиологических исследований, среди городского населения Российской Федерации 24% женщин (6,7 млн) и 13% мужчин (2,3 млн) старших возрастных групп уже обращались к травматологу по поводу перенесенных переломов [1]. Наиболее серьезными по своим последствиям являются переломы проксимального отдела бедра и позвоночника, характеризующиеся высокой летальностью и значительным снижением качества жизни больных. При этом переломы этих локализаций имеют высо-



кую распространенность. Так, в России у лиц нетрудоспособного возраста отмечается около 112 000 переломов проксимального отдела бедра в год. По оценкам экспертов, к 2030 г. только за счет старения населения количество переломов бедра в этой группе вырастет на 23% и составит 144 000 случаев в год [2].

По данным многоцентрового эпидемиологического исследования EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study – Европейское исследование вертебральных переломов при остеопорозе), в котором изучали частоту остеопоротических переломов позвонков в различных странах Европы, распространенность переломов этой локализации у россиян старше 50 лет составляет 10,3% среди мужчин и 12,7% среди женщин [1]. Нельзя забывать и о том, что для большинства больных и их близких переломы представляют огромную личную проблему, будучи причиной боли, функциональных ограничений, а в ряде случаев приводя к смерти пациента.

Переломы, развившиеся при минимальной травме, являются не только клиническим проявлением остеопороза, но и одним из ведущих факторов риска последующих переломов. Так, перелом предплечья, перенесенный женщиной в возрасте старше 50 лет, на 72% повышает риск перелома позвоночника и на 43% – перелома проксимального отдела бедра, даже если минеральная плотность кости (МПК) по данным денситометрии не соответствует критериям остеопороза (Т-критерий выше чем -2,5) [3]. В американском исследовании NORA (National Osteoporosis Risk Assessment – Оценка риска остеопороза для здоровья нации) установлено, что перелом предплечья, перенесенный в возрасте 45 лет и старше, увеличивает риск перелома проксимального отдела бедра в 1,9 раза [4]. Эти факты позволяют говорить о так

называемом «каскаде» переломов при остеопорозе, когда за одним переломом следует последующий, а порой и серия новых переломов. В целом после любого перенесенного перелома риск повторного перелома удваивается, причем этот риск сохраняется высоким в течение 10 лет, но пик приходится на первый год [5].

Еще недавно основу диагностики остеопороза составляло обнаружение низкой МПК с помощью денситометрического исследования, и это было обязательным условием для назначения терапии. В настоящее время получила развитие новая парадигма, согласно которой фокус смещается с выявления пациентов с низкой МПК на выявление пациентов с высоким риском малотравматичных переломов, который, в свою очередь, определяется на основании клинических факторов (включая перенесенные ранее переломы). Для этого применяется такой инструмент, как модель FRAX (Fracture risk assessment tool) – определение десятилетней вероятности остеопоротических переломов [6], расчет которой возможен on-line на сайте www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=rs. При этом низкая МПК – только один из нескольких факторов риска перелома.

Еще 30 лет назад J.C. Gallagher и соавт. опубликовали результаты исследования, согласно которым 68% женщин и 59% мужчин с переломом проксимального отдела бедра сообщают своим врачам о том, что этот перелом – не первый, то есть ранее у них уже были низкоэнергетические переломы [7]. Следовательно, у этих больных в более молодом возрасте была упущена возможность своевременного начала лечения остеопороза для предупреждения повторных переломов.

Между тем современные рекомендации по ведению больных с остеопорозом предлагают высокоэффективные лекарственные средства, снижающие риск по-

В настоящее время в России зарегистрирован и доступен для пациентов препарат Остерепар® (алендроновая кислота) (“Polpharma”, Польша). Препарат выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, для приема внутрь. Рекомендованный режим дозирования – 70 мг 1 раз в неделю*.

следующих переломов на 30–70%. Среди них – большая группа бисфосфонатов (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота). Бисфосфонаты безопасны, хорошо переносятся, подавляют костную резорбцию, способствуют повышению МПК и снижают риск переломов. Нельзя обойти вниманием появление на российском рынке дженериков алендроната, что делает лечение остеопороза в нашей стране еще более доступным, особенно в условиях, когда государство не придает должного значения вопросам обеспечения лечения больных с остеопорозом. Лечение алендронатом эффективно уже к концу первого года приема у 95% пациентов. В целом алендронат снижает риск не только новых переломов позвонков (на 48%), но и других типов остеопоротических переломов, включая переломы предплечья и проксимального отдела бедра (внепозвонковых переломов – на 49%, перелома шейки бедра – на 55%). Схожие результаты были получены у мужчин и пациентов со стероидным остеопорозом. Кроме бисфосфонатов доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности характеризуются другие антиостеопоротические препараты: стронция ранелат, денозумаб и терипаратид.

Таким образом, обращение пациента с низкоэнергетическим

* На правах рекламы.



переломом за медицинской помощью представляет собой идеальную возможность диагностики остеопороза и начала его лечения. Если врачи начнут проявлять настороженность в отношении пациентов с переломами, развившимися при небольшой травме, особенно в возрасте старше 50 лет, и назначать им соответствующее лечение, широко доступное в настоящее время, в том числе и в России, появится реальная возможность

Обращение пациента с низкоэнергетическим переломом за медицинской помощью представляет собой идеальную возможность диагностики остеопороза и начала его лечения.

изменить сложную эпидемиологическую ситуацию с остеопоротическими переломами. В немалой степени этому может способствовать и широкое внедрение в клиническую практику модели FRAX. Подчеркнем: согласно современным рекомендациям, у людей старшего возраста или имеющих клинические факторы риска остеопороза, диагноз остеопороза можно выставлять при наличии в анамнезе малотравматического перелома даже без проведения денситометрического исследования [8].

Несмотря на солидную теоретическую базу, обосновывающую эффективность и актуальность внедрения лечения остеопороза у больных с переломами, подавляющему большинству пациентов, обратившихся в травматологическую службу с низкоэнергетическими переломами, диагноз остеопороза не устанавливается и лечение не назначается, о чем свидетельствуют данные многочисленных исследований. Еще в 2006 г.

Дж. Харрингтон (J.T. Harrington) описал существующее состояние ведения больных с низкоэнергетическими («хрупкими») переломами как «... Бермудский треугольник, состоящий из травматологов, врачей первичного звена и экспертов в области остеопороза, в котором исчезает больной с переломом» [цит. по 9]. Так, проведенное в Канаде десятилетнее наблюдательное исследование с участием женщин старшего возраста, перенесших низкоэнергетический перелом, показало, что половина больных так и не начали антиостеопоротическое лечение [10]. В течение первого года после перелома лечение получают всего лишь менее 20% больных [11]. В практике отечественного здравоохранения переломы, в частности предплечья, также, к сожалению, не являются знаком угрозы ни для врача, ни для пациента. Результаты исследования, проведенного в Екатеринбурге среди пациентов старшего возраста через год после перелома дистального отдела предплечья, показали, что денситометрию прошли 6%, а лечение препаратами патогенетического действия начали 3%. Даже широко рекламируемые препараты кальция и витамина D₃ принимали после перелома только 37,5%, в основном на время консолидации перелома [12].

Для устранения этого пробела были предложены различные модели ведения пациентов после низкоэнергетических переломов, направленные на улучшение диагностики остеопороза и вовлечение в процесс лечения большего количества больных. Основная цель таких моделей – уменьшить бремя остеопоротических переломов путем снижения заболеваемости, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов. Большинство предложенных моделей вторичной профилактики остеопоротических переломов включают в себя аудит, улучшение взаимодействия между

травматологической и терапевтической службами, вовлечение специалистов первичного звена. Многие из них основаны на введении функции координатора службы. Многокомпонентная программа должна включать в себя оценку риска последующих переломов (направление на денситометрию, определение десятилетнего риска переломов по FRAX), обучение пациента, инициацию как медикаментозного, так и немедикаментозного лечения. Последнее направлено на реабилитацию больных после перелома и предупреждение падений, являющихся важным фактором риска последующих переломов.

В 2010 г. был опубликован систематический обзор 9 крупных рандомизированных клинических исследований, целью которых была оценка эффективности различных видов вмешательств, направленных на модификацию деятельности медицинских работников или изменение существующей системы оказания медицинской помощи больным с переломами [13]. В частности, к таким вмешательствам относились образовательные программы для пациентов и электронные напоминания для врачей первичного звена. Три исследования были посвящены изменениям в организации помощи больным с переломами (направление результатов обследования больного врачу первичного звена либо ведение больного специалистом по остеопорозу). Все вмешательства оказались эффективными. В целом на 36% увеличилось количество направлений на денситометрию и на 20% – частота назначения лечения. Еще один систематический обзор 57 статей, посвященных активному ведению больных после перелома проксимального отдела бедра или любого другого остеопоротического перелома, показал: внедрение в больницах вмешательств, направленных на выявление и лечение больных с остеопорозом, приводит к тому, что более 71% больных проходят



денситометрическое обследование [14]. Однако лечение начинали менее 35%, из них менее 45% пациентов продолжали лечение через 6 месяцев после его начала. Интересно, что наиболее эффективными были те травматологические клиники, где был назначен соответствующий персонал для ведения больных с остеопоротическим переломом и их дальнейшего наблюдения, а также те, на базе которых проводилась денситометрия и назначалось

лечение. Снижение частоты повторных переломов отмечено только в тех учреждениях здравоохранения, где система была наиболее «агрессивной» и направлена на выявление больных с высоким риском повторных переломов. В этих учреждениях таким больным проводили оценку риска и назначали лечение остеопороза уже в отделении неотложной помощи. Эта система оказалась и экономически эффективной. В частности, предупреждение

теопоротических переломов, проведенный рабочей группой Международного фонда по борьбе с остеопорозом (International Osteoporosis Foundation – IOF) [16], позволил выделить ключевые аспекты, имеющие значение для эффективной работы этой системы. Подчеркивается, что процесс должен начинаться уже во время нахождения пациента с переломом в условиях травматологической службы, будь то госпитальный или амбулаторный этап. Существенная доля больных с остеопорозом может быть выявлена именно на этапе неотложной помощи, соответственно, система может работать эффективно только при условии активной позиции травматолога. Вместе с тем очевидно, что хирург-травматолог нуждается в организационной поддержке. Суть системы заключается в четком взаимосвязанном ведении пациента с низкоэнергетическим переломом в возрасте 50 лет и старше травматологической и терапевтической службами.

Важным результатом анализа стало понимание того, что фрагментарное внедрение в практику отдельных методик (например, информирование врачей первичного звена о результатах денситометрии пациента или вручение больному информационной брошюры) малоэффективно. Как подчеркивалось еще в предыдущих систематических обзорах, система организации вторичной профилактики остеопоротических переломов должна быть многокомпонентной и основываться на введении ключевой фигуры координатора. Обычно это медсестра, имеющая многофункциональные обязанности, среди которых выявление больных, нуждающихся в оценке риска последующих переломов, направление их на денситометрию и организация консультаций врача для назначения лечения. По сути, координатор работает в качестве связующего звена между травматологической службой, первичным звеном и другими специалистами, а вся

Согласно современным рекомендациям, у людей старшего возраста или имеющих клинические факторы риска остеопороза, диагноз остеопороза можно выставлять при наличии в анамнезе малотравматичного перелома даже без проведения денситометрического исследования.

лечение остеопороза. К недостаткам обоих систематических обзоров можно отнести то, что в них включались исследования, в которых анализировали эффективность профилактических мероприятий только в течение 6 месяцев после перелома.

К. Ganda и соавт. [15] проанализировали эффективность четырех различных по интенсивности моделей организации вторичной профилактики остеопоротических переломов. Наиболее интенсивные модели включали выявление пациентов с риском повторных переломов, оценку этого риска и инициацию лечения остеопороза как часть рутинной практики отделения или больницы, а менее интенсивные – информирование пациентов и/или врачей первичного звена, а также образовательные программы для больных. Была выявлена четкая зависимость между интенсивностью программы и частотой инициации лечения остеопороза и проведения денситометрического исследова-

только одного перелома проксимального отдела бедра покрывает расходы на зарплату координатора системы в течение 6 месяцев либо на проведение денситометрического исследования 54 больным с переломами, развившимися при минимальной травме. Наименьшую эффективность продемонстрировали более пассивные по характеру вмешательства модели, в соответствии с которыми больных и врачей первичного звена лишь информировали о заболевании, риске перелома у пациента и необходимости лечения.

В связи с этим во многих развитых странах разработана и эффективно функционирует система ведения больных с малотравматичными переломами, основанная на тесной связи травматологической и терапевтической служб с вовлечением врачей первичного звена. Более подробный анализ международного опыта внедрения различных моделей организации вторичной профилактики ос-



Для выявления пациентов с высоким риском малотравматичных переломов применяется такой инструмент, как модель FRAX – определение десятилетней вероятности остеопоротических переломов.

При этом низкая МПК – только один из нескольких факторов риска перелома.

служба вторичной профилактики остеопоротических переломов представляет собой систему сопровождения больного с низкоэнергетическим переломом. В работе обычно используется компьютерная программа, с помощью которой выявляются больные, нуждающиеся в оценке МПК, участии в образовательных программах и программах профилактики падений, назначении лечения остеопороза, а также в консультации узкого специалиста при подозрении на вторичный остеопороз. Именно поэтому наиболее эффективны клиники, ведущие регистр больных с переломами, а также базу данных, позволяющую отслеживать состояние помощи конкретному пациенту. Сопровождение пациента после перелома позволяет решать и вопросы приверженности лечению.

Таким образом, служба по вторичной профилактике остеопоротических переломов должна решать следующие задачи:

- 1) выделить пациентов, нуждающихся в участии в данной программе;
- 2) определить у них риск повторных переломов (на основании данных денситометрии и оценки риска последующих переломов с помощью инструмента FRAX);
- 3) направить поток больных от травматолога к врачу, который будет лечить остеопороз;

- 4) обеспечить начало лечения;
- 5) провести образовательную программу;
- 6) провести мероприятия для уменьшения риска перелома (профилактика падений);
- 7) отследить приверженность пациента лечебным программам;
- 8) отследить исходы.

Эффективность систем вторичной профилактики остеопоротических переломов с участием координатора доказана в разных клиниках и странах. Так, в одной из клиник полностью координируемая интенсивная модель помощи больным с переломом шейки бедра позволила добиться следующих результатов: 42% больных прошли денситометрическое обследование и/или начали лечение по сравнению с 19% из группы, получившей стандартную помощь. В другой клинике удалось увеличить долю прошедших денситометрию больных с переломом предплечья с 18 до 52%, а получающих бисфосфонаты – с 7 до 22% [16]. Продемонстрирована и экономическая эффективность данного подхода. Так, внедрение системы сопровождения больного с переломом предплечья привело к предупреждению 3 новых переломов на 100 пациентов, участвующих в программе, при этом один из трех предупрежденных переломов – перелом проксимального отдела бедра. Стоимость ведения одного пациента в программе составила всего 12 долларов США [17]. Немаловажно, что системы сопровождения больного после перелома демонстрируют высокую приверженность больных лечению: 90% начинают лечиться, через год продолжают терапию 80%, через 2 года – 68% [18].

В протоколах ведения больных после переломов, принятых в большинстве клиник, содержится пункт о проведении денситометрического исследования. В этой связи подчеркнем: сам факт того, что пациент перенес низкоэнергетический перелом, уже говорит о клинической ма-

нифестации остеопороза у пациента и служит основанием для постановки диагноза остеопороза. Следовательно, отсутствие в поликлинике или стационаре денситометра не является препятствием для внедрения системы вторичной профилактики переломов.

Отмечается, что большой проблемой, затрудняющей работу клиник по вторичной профилактике остеопоротических переломов, является неприемлемо низкий уровень информированности населения об остеопорозе и необходимости его лечения, в том числе среди пациентов с переломами, развившимися при низком уровне травмы [16]. Можно добавить, что в России это еще и низкий уровень информированности врачей, отсутствие широкого распространения и обязательного внедрения современных стандартов ведения больных с переломами.

В России лечение, направленное на предупреждение повторных переломов, не является стандартом ведения больных старшего возраста с переломами. Остеопоротические переломы традиционно ассоциируются с глубокой старостью, и наличие низкоэнергетического перелома в более молодом возрасте врачи не связывают с остеопорозом, следовательно, не назначают лечения. При этом упускается возможность предупреждения последующих переломов. А лечение остеопороза не только предупреждает повторные переломы, но и снижает смертность в популяции. Именно поэтому каждый пациент с низкоэнергетическим переломом любой локализации, а также его врач должны понимать:

- перелом может быть обусловлен остеопорозом;
- наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома означает высокий риск перелома шейки бедра;
- лечение, направленное на профилактику последующих переломов, эффективно и безопасно. ☺

Остерепар®

Современное доступно!

Факт №3.

Бисфосфонаты – препараты первой линии терапии постменопаузального остеопороза

Факт №2.

Последствия переломов шейки бедренной кости: летальность в течение года – 30%

Факт №1.

«Остеопороз – безмолвная эпидемия»: вовлечена каждая третья женщина после 50 лет, первый признак – переломы

Факт №4.

Доказанная эффективность алендроновой кислоты в повышении плотности кости и предупреждении переломов

5

Факт №5.

«Остерепар» – европейский алендронат теперь в России по феноменально доступной цене

5

ФАКТОВ ОБ ОСТЕОПОРОЗЕ



- Увеличивает МПК и предупреждает переломы
- Удобен в применении — приём 1 раз в неделю
- Биоэквивалентен оригинальному алендронату

За дополнительной информацией следует обращаться:
ОАО «АКРИХИН», тел. +7 (495) 721 36 97, www.akrikhin.ru





Литература

1. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. С. 10–55.
2. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии – 2010 // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 2. С. 3–6.
3. Schousboe J.T., Fink H.A., Taylor B.C. et al. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study // J. Bone Miner. Res. 2005. Vol. 20. № 1. P. 100–106.
4. Barrett-Connor E., Sajjan S.G., Siris E.S. et al. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 5. P. 607–613.
5. Center J.R., Bliuc D., Nguyen T.V., Eisman J.A. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women // JAMA. 2007. Vol. 297. № 4. P. 387–394.
6. Kanis J.A., Oden A., Johnell O. et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women // Osteoporos. Int. 2007. Vol. 18. № 8. P. 1033–1046.
7. Gallagher J.C., Melton L.J., Riggs B.L., Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota // Clin. Orthop. Relat. Res. 1980. № 150. P. 163–171.
8. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. проф. О.М. Лесняк. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: Литера, 2012. 24 с.
9. Cooper C., Mitchell P., Kanis J.A. Breaking the fragility fracture cycle // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 7. P. 2049–2050.
10. Fraser L.A., Ioannidis G., Adachi J.D. et al. Fragility fractures and the osteoporosis care gap in women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 3. P. 789–796.
11. Leslie W.D., Giangregorio L.M., Yogendran M. et al. A population-based analysis of the post-fracture care gap 1996–2008: the situation is not improving // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 5. P. 1623–1629.
12. Евстигнеева Л.П., Кузнецова Е.В., Низамутдинова Р.М. и др. Выявляемость и лечение остеопороза у пациентов старших возрастных групп с переломом дистального отдела предплечья // Материалы научно-практической конференции «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века» в рамках Форума остеопороза (Санкт-Петербург, 23–25 сентября 2012 г.). С. 19–22.
13. Little E.A., Eccles M.P. A systematic review of the effectiveness of interventions to improve post-fracture investigation and management of patients at risk of osteoporosis // Implement. Sci. 2010. Vol. 5. P. 80–96.
14. Sale J.E., Beaton D., Posen J. et al. Systematic review on interventions to improve osteoporosis investigation and treatment in fragility fracture patients // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 7. P. 2067–2082.
15. Ganda K., Puech M., Chen J.S. et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis // Osteoporos. Int. 2013. Vol. 24. № 2. P. 393–406.
16. Marsh D., Akesson K., Beaton D.E. et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 7. P. 2051–2065.
17. Majumdar S.R., Lier D.A., Rowe B.H. et al. Cost-effectiveness of a multifaceted intervention to improve quality of osteoporosis care after wrist fracture // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 6. P. 1799–1808.
18. Boudou L., Gerbay B., Chopin F. et al. Management of osteoporosis in fracture liaison service associated with long-term adherence to treatment // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 7. P. 2099–2106.

Current standards of osteoporosis management: secondary prevention of fractures

O.M. Lesnyak

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Ural State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Olga Mikhaylovna Lesnyak, olga.m.lesnyak@yandex.ru

Despite a number of effective and safe anti-osteoporotic therapies improving bone mineral density and reducing fracture risks, the majority of patients with history of low-trauma fractures do not receive adequate therapy. The article addresses current standards of management of patients following low-trauma fractures. The author emphasizes the need for better osteoporosis diagnosis and improvement of medical coverage of patients. According to the literature data, coordinator-based multicomponent system of secondary prevention of osteoporotic fractures provides the most effective secondary prevention of osteoporotic fractures. This system manages fracture patient from the traumatology department to the office of specialist in osteoporosis; identifies patients with high risk of recurrent fractures, coordinates patients' specialist referral and treatment, assesses patients' adherence to anti-osteoporotic therapy, etc.

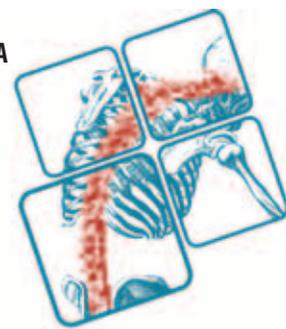
Key words: osteoporosis, osteoporotic fractures, secondary prevention of osteoporotic fractures

V РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА
Москва 18–20 ноября, 2013 г.



V RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS AND METABOLIC SKELETAL DISEASES
2013 November 18–20 Moscow

rcop2013@yandex.ru



V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

Уважаемые коллеги!

Российская ассоциация по остеопорозу извещает о проведении V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета, который состоится 18–20 ноября 2013 г. в Москве на базе гостиничного комплекса «Космос» по адресу: проспект Мира, 150.

Президент конгресса – академик РАН и РАМН профессор И.И.Дедов.
Рабочие языки – русский и английский.

В программу конгресса будут включены следующие вопросы:

- Эпидемиология и социально-экономические аспекты остеопороза и переломов
- Патогенез и генетика остеопороза
- Вторичный остеопороз при хронических заболеваниях внутренних органов и трансплантации
- Остеопороз, ассоциированный с приемом медикаментов
- Гендерные и возрастные аспекты остеопороза (постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, остеопения у детей)
- Первичная и вторичная профилактика остеопороза и переломов
- Диагностика остеопороза и оценка риска переломов
- Современные подходы к лечению остеопороза
- Вопросы остеопороза в травматологии и ортопедии
- Диагностика и лечение гиперпаратиреоза, остеомалации, костной болезни Педжета и других метаболических заболеваний скелета
- Механизмы развития и современные подходы к ведению больных остеоартрозом
- Микрористаллические артропатии
- Саркопения – принципы диагностики, профилактики и лечения

Регистрационный взнос:

	До 1 июня 2013 г.	До 15 августа 2013 г.	При регистрации во время Конгресса
Члены РАОП	1200 руб.	1500 руб.	1800 руб.
Другие участники	1500 руб.	2000 руб.	2200 руб.
Аспиранты, клинические ординаторы	500 руб.	800 руб.	1000 руб.



Долгосрочная терапия бисфосфонатами. Вопросы эффективности и безопасности

Н.В. Торопцова

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Торопцова, epid@irramn.ru

Остеопороз – это хроническое заболевание, требующее длительного лечения. Препаратами первого выбора являются бисфосфонаты, использующиеся в клинической практике более 15 лет. В течение этого периода накопились данные о нежелательных явлениях, частота которых была очень низкой или которые вовсе не были зафиксированы в ходе проведения исследований по изучению эффективности и безопасности бисфосфонатов. Сегодня поднимаются вопросы, каким категориям больных показана терапия бисфосфонатами, как долго необходимо лечить препаратами этой группы, возможна ли временная отмена бисфосфонатов без увеличения риска переломов.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, нежелательные явления, длительность лечения

Одним из самых распространенных хронических прогрессирующих заболеваний скелета является остеопороз. Следует помнить, что в первую очередь лечение остеопороза направлено на предупреждение переломов. Однако очень часто в широкой клинической практике эффективность противоостеопоротической терапии оценивается по приросту костной массы, выявляемому при повторных денситометрических обследованиях.

В настоящее время для лечения остеопороза применяются лекарственные средства с доказанным в ходе клинических исследований противопереломным действием, но в полной мере эффект этих препаратов реализуется только при условии тщательного соблюде-

ния рекомендаций по их приему. Известно, что остеопороз входит в один ряд со многими другими хроническими заболеваниями, для которых недостаточное выполнение рекомендаций по лечению или его преждевременное прерывание является «мировой проблемой огромной значимости». В отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посвященном лечению хронических заболеваний, указано, что пациенты тщательно выполняют врачебные рекомендации в течение длительного времени не более чем в 50% случаев [1]. Проведенное нами одногодичное исследование по изучению приема противоостеопоротических препаратов людьми, у которых произошел остеопоротический перелом, показало, что только 42%

лиц принимали препараты в течение всего года наблюдения [2]. Недостаточная приверженность лечению, снижая эффективность противоостеопоротических препаратов, сводит к минимуму все усилия, направленные на профилактику возникновения остеопоротических переломов. Например, в исследовании, проведенном J.R. Curtis и соавт., было показано, что у больных, принимавших менее 50% рекомендованной курсовой дозы, по сравнению с пациентами, у которых комплаентность достигала 90%, риск переломов возрос до 40% [3].

Место бисфосфонатов в лечении остеопороза

Одними из первых препаратов для лечения остеопороза во всем мире стали применяться бисфосфонаты (БФ). Структурное сходство с гидроксипатитом кости делает их устойчивыми к химическому и ферментативному гидролизу в организме человека. Благодаря этому свойству БФ удалось увеличить интервалы между повторными введениями препаратов данной группы от однократного ежедневного перорального приема до однократного ежегодного внутривенного введения. На сегодняшний день имеются неоспоримые доказательства эффективности БФ при долгосрочном непрерывном лечении в течение от 3 до 10 лет независимо от способа введения препарата. Например, внутривен-



ные инфузии золедроновой кислоты один раз в год не уступают по своей эффективности более частому использованию других БФ. Так, трехлетнее лечение этим препаратом привело к снижению риска переломов позвонков на 70% по сравнению с плацебо и было сопоставимо с таковым после 1-го и 2-го года исследования (60 и 71% соответственно, $p < 0,001$). При этом в группе пациентов, получавших терапию препаратом золедроновой кислоты, отмечалось снижение частоты новых переломов проксимального отдела бедренной кости (снижение относительного риска этого вида переломов достигло 41% к 3-му году), а также риска периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков – на 25, 33 и 77% соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений) [4]. Через 3 года лечения в группе пациенток, получавших золедроновую кислоту, отмечено достоверное повышение минеральной плотности кости (МПК) шейки бедра и поясничного отдела позвоночника по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений). Пролонгация терапии до 6 лет привела к дальнейшему повышению МПК во всех измеряемых областях, а также сохранению противопереломного эффекта [5].

Безопасность терапии бифосфонатами

Эффективность и безопасность БФ доказана в многолетних многоцентровых исследованиях, при этом переносимость БФ в значительной степени зависит от дозы и режима введения препарата. Так, в ходе клинических исследований острофазовые постдозовые реакции (ОПР) испытывали от 5% (для ибандроната) до 32% (для золедроновой кислоты) пациентов после проведения первой инфузии БФ, в то время как при применении пероральных БФ подобные реакции возникают во много раз реже и их проявления менее выражены [4, 6]. При последующих введениях частота этих нежелательных явлений снижается, например, после

6-й инфузии золедроновой кислоты она составила лишь 2,3% [5]. Однако ретроспективное исследование безопасности внутривенного введения золедроновой кислоты или ибандроната в условиях реальной клинической практики у женщин с постменопаузальным остеопорозом продемонстрировало более высокую частоту ОПР – 54 и 33% соответственно, при этом у 50% женщин длительность ОПР составляла более 3 дней [7]. Большинство симптомов ОПР встречалось после первых двух введений ибандроната. Это связано с тем, что во время первого введения пациентки в целях безопасности получали половинную дозу препарата (1,5 мг), а на полную дозу (3 мг) переходили со второго введения. Об ОПР чаще сообщали женщины, которые до внутривенного введения БФ не получали пероральных аналогов. Причиной развития ОПР служит транзиторное повышение уровня пирогенных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа) [8]. Проявления ОПР купируются приемом нестероидных противовоспалительных препаратов или парацетамола.

Лечение пероральными формами БФ может сопровождаться различными симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсией, тошнотой, болями в эпигастрии [9]. В постмаркетинговых исследованиях выявлялись случаи эрозивного и язвенного поражения пищевода. При анализе возникших нежелательных явлений было отмечено, что наиболее серьезные осложнения развивались в случаях несоблюдения инструкций по применению препарата. Использование БФ один раз в неделю или один раз в месяц приводило к снижению частоты встречаемости нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Подчеркнем: большое количество нежелательных явлений со стороны ЖКТ уже присутствовало у пациентов до назначения им БФ.

Поскольку пероральные БФ могут оказывать влияние на слизистую

оболочку верхних отделов ЖКТ, особенно на фоне сопутствующего поражения пищевода, особое внимание исследователи уделили случаям возникновения аденокарциномы пищевода [10–11]. В настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о возможном риске развития рака пищевода при приеме БФ, однако пациентам, находящимся на терапии БФ и развившим симптоматику дисфагии или болей в верхних отделах ЖКТ, рекомендуется проводить эзофагогастроуденоскопию. Кроме того, в таких случаях альтернативой пероральным БФ служат инфузионные препараты, которые лишены данного прямого негативного раздражающего действия на слизистую оболочку пищевода.

Еще одно возможное побочное действие БФ, о котором впервые получены данные в ходе трехлетнего исследования HORIZON-PFT при рассмотрении нежелательных явлений, возникших на фоне применения золедроновой кислоты один раз в год, – это повышенная частота фибрилляции предсердий (ФП) [4]. При анализе данных исследования исследователи обратили внимание на то, что почти все эпизоды ФП регистрировались в среднем спустя месяц после инъекции, когда золедроновая кислота в системном кровотоке уже не определяется. В продленной до шести лет фазе этого исследования статистически значимых различий в частоте возникновения ФП между группами пациентов, получавших препарат или плацебо, не было (3,4 и 2,1% соответственно, $p = 0,17$) [5]. Во время проведения еще одного исследования по введению золедроновой кислоты больным после перелома бедра (HORIZON-RFT) не было выявлено повышения частоты ФП в группе золедроновой кислоты (1,1%) по сравнению с группой приема плацебо (1,3%) [12].

Результаты исследования HORIZON затронули тему возможной причинно-следственной связи между приемом БФ и возникновением ФП. Поскольку нарушения ритма сердца могут



выступать в качестве серьезных нежелательных явлений, в том числе с фатальными последствиями, был проведен ретроспективный анализ данных исследований, в которых не было получено доказательств достоверного повышения частоты ФП в группе лиц, принимавших алендронат, ризедронат и ибандронат. Анализ трех независимых баз данных из двух стран (США и Великобритании), объединивших более 800 000 человек в возрасте 50–89 лет, также не выявил увеличения риска ФП на фоне приема БФ в течение трех лет [13].

В 2008 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA), проведя анализ разных работ, констатировало, что результаты клинических исследований не подтвердили наличия однозначной связи между приемом БФ и возникновением ФП, и рекомендовало клиницистам следовать инструкциям по применению препаратов, а пациентам продолжать прием БФ.

В настоящее время данные по длительному использованию БФ, полученные как в клинических исследованиях, так и в реальной медицинской практике, позволили выявить новые редкие нежелательные явления, которые, возможно, связаны с применением БФ. Наиболее резонансными стали остеонекроз челюсти и атипичные переломы.

Остеонекроз челюсти

Первые сообщения о нескольких случаях развития остеонекроза челюсти в процессе лечения золедроновой кислотой у пациентов с онкологическими заболеваниями были получены в начале этого века. В последующие годы регистрировались новые случаи развития остеонекроза челюсти у лиц, получавших БФ как внутривенно, так и перорально. Частота остеонекроза челюсти при терапии остеопороза составляет, по разным данным, от 1/10 000 до < 1/100 000 человек-лет. У пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями,

частота этого нежелательного явления значительно выше и может достигать от 1 до 10 случаев на 100 человек, что отчасти объясняется особенностью применения БФ при лечении онкологических больных [14].

Для развития остеонекроза челюсти имеет значение как длительность проводимой терапии, так и способ введения препарата: например, инфузионные формы БФ чаще связаны с риском развития этого нежелательного явления по сравнению с пероральными препаратами [15].

Выделяют следующие основные факторы риска остеонекроза челюсти: лучевая терапия области лица и шеи, заболевания периодонта, стоматологические хирургические манипуляции, постоянная травматизация слизистой оболочки полости рта плохо подогнанными зубными протезами. К дополнительным факторам риска относят злокачественные заболевания, химиотерапию, применение глюкокортикостероидов, системную или региональную инфекцию, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, курение, плохую гигиену полости рта.

Тем не менее однозначное объяснение развития остеонекроза челюсти у лиц, принимающих БФ, в настоящее время отсутствует. Более того, некоторые авторы не считают связь между терапией БФ и развитием остеонекроза челюсти доказанной, так как в основе этого патологического состояния могут лежать причины, которые не всегда выявляются у конкретного пациента. Среди предполагаемых механизмов развития остеонекроза челюсти выделяют повышенный костный обмен в данной области (необходимость быстрого замещения микрповреждений новой костной тканью на фоне часто повторяющихся высоких механических воздействий) и хорошую васкуляризацию челюстной области (этим может быть обусловлена повышенная концентрация БФ в ней). Кроме того, слизистая оболочка полости рта постоянно подвергается механическим воздей-

ствиям, что может способствовать развитию локальной инфекции. При возникновении повышенной концентрации препарата сниженная на фоне приема БФ скорость метаболизма костной ткани может приводить к избыточному локальному подавлению костного обмена и, соответственно, накоплению микрповреждений, а в случае присоединения местной инфекции создаются дополнительные предпосылки для развития остеонекроза челюсти. Определенную роль здесь играют и генетические факторы.

В 2011 г. вышли рекомендации Американской ассоциации стоматологов (American Dental Association, ADA), в которых содержатся данные о том, что распространенность остеонекроза челюсти, ассоциированного с приемом антирезорбтивной терапии для лечения остеопороза и профилактики переломов, составляет всего лишь 0,1%. Поскольку в настоящее время нельзя заранее определить лиц, у которых разовьется остеонекроз челюсти, лечение БФ необходимо назначать всем нуждающимся в нем пациентам, однако следует проводить регулярную санацию ротовой полости. Следует помнить, что отмена антирезорбтивной терапии может не снизить риска развития остеонекроза челюсти, но может негативно сказаться на лечении основного заболевания [16].

Атипичные переломы бедренной кости

Еще одно нежелательное явление, которое обсуждается в связи с длительным приемом БФ, – атипичные переломы бедренной кости. Хорошо известно, что БФ являются препаратами первой линии в лечении остеопороза, значимо снижая риск его осложнений – переломов – как у женщин, так и у мужчин. В этой связи такой диссонанс между основным и побочным эффектами БФ вызывает целый ряд вопросов, связанных с безопасностью проводимой терапии, и в некоторых случаях может поставить лечащего врача в тупик при выборе лекарственного средства.



В настоящее время патогенез атипичных переломов при приеме БФ не изучен. Существуют лишь гипотетические объяснения возможных механизмов развития этого нежелательного явления. По мнению некоторых авторов, БФ, предположительно, могут отрицательно влиять на формирование коллагена, что может снижать прочностные свойства кости, нарушать процессы минерализации, чрезмерно снижать уровень костного обмена. Однако истинная роль этих механизмов, их значимость в развитии атипичных переломов в настоящее время не определена.

Изучение атипичных переломов представляет определенные трудности, связанные с редкостью возникновения этого нежелательного явления. Так, по данным одиннадцатилетнего ретроспективного исследования, из всех переломов бедренной кости только 3% приходилось на подвертельную область, 5% – на среднюю треть и 5% – на дистальные отделы, в то время как 87% составляли переломы проксимального отдела бедренной кости, типичные для «остеопоротического» типа перелома [17].

В литературе встречаются описания отдельных эпизодов и серий случаев атипичных переломов при приеме БФ. Нарастание числа сообщений о новых случаях атипичных переломов побудило исследователей провести анализ данных основных международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований, уделяя внимание атипичным переломам, которые могли бы быть связаны с приемом БФ. Так, в исследовании FIT относительный риск атипичных переломов у лиц, принимавших алендронат, в сравнении с группой приема плацебо составил 1,03 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,1;16,5, $p = 0,98$); в исследовании FLEX при пролонгированном приеме алендроната в сравнении с плацебо отношение рисков (ОР) составило 1,3 (95% ДИ 0,1–14,7, $p = 0,82$). В исследовании HORIZON-PFT, в котором изучалась золедроновая кислота в сравнении с плацебо, ОР составило 1,5

(95% ДИ 0,3;9,0, $p = 0,65$). В пролонгированной фазе этого исследования не было зафиксировано ни одного случая атипичных переломов ни в группе шестилетнего лечения, ни в группе больных, переведенных через 3 года с золедроновой кислоты на плацебо [5]. Эти данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния БФ на риск атипичных переломов. Однако интерпретация полученных результатов сопряжена с ограничениями, обусловленными небольшим числом случаев атипичных переломов, возникших в период проведения этих исследований [18].

Положительный эффект БФ, направленный на снижение риска остеопоротического перелома, существенно превышает риск возникновения атипичных переломов. Но с увеличением продолжительности приема БФ риск возникновения атипичных переломов повышается. Так, при ретроспективном анализе более 15 000 случаев переломов бедра в американской популяции было выявлено 142 пациента с атипичными переломами, из которых 128 человек принимали БФ в среднем 5,5 лет [19]. Риск атипичных переломов возрастал от 1,78/100 000 человеко-лет, получавших терапию в течение периода до двух лет, до 113,1/100 000 человеко-лет при лечении в течение 8–10 лет. Таким образом, атипичные переломы являются очень редким, но потенциально возможным осложнением применения БФ. В связи с этим пациенты, принимающие БФ, должны находиться под наблюдением врача: в случае возникновения стрессового перелома врач должен рассмотреть целесообразность дальнейшей терапии БФ или их отмены. В настоящее время имеются только данные шведских ученых, подтверждающие, что риск атипичных переломов снижается после отмены БФ [20], следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Длительность терапии бисфосфонатами при остеопорозе

Накопленные данные по многолетнему применению БФ легли

в основу широкого обсуждения в медицинском сообществе вопроса о длительности терапии БФ при остеопорозе. Эта проблема обострилась, когда стали поступать сообщения о таких ранее не известных возможных нежелательных явлениях, как остеонекроз челюсти и атипичные переломы. В частности, появились рекомендации по введению для БФ «лекарственных каникул» [21]. Обоснованием тому послужили результаты двух клинических проспективных исследований по изучению эффекта последствия после отмены БФ (алендроната и золедроновой кислоты), основанного на особенностях этих препаратов длительно депонироваться в костях. Так, например, была предпринята попытка сравнить эффекты золедроновой кислоты в отношении МПК и переломов у лиц, которые получали препарат в течение основной (три года) и продленной фаз исследования (еще три года) – группа «Z6», и пациентами, которым золедроновая кислота вводилась в течение первых трех лет, а затем они были переведены на плацебо, – группа «Z3/P3». В конце шестилетнего периода в группе «Z3/P3» отмечалось некоторое снижение показателей МПК (-0,8%) в шейке бедра по сравнению с показателями через 3 года терапии, в то время как в группе пролонгированного лечения «Z6» зафиксирована стабильность МПК (+0,24%). Разница между группами составила 1,04% и была статистически достоверна ($p = 0,0009$). В поясничном отделе позвоночника разница в показателях МПК составила 2,03% ($p = 0,002$). Что касается среднего прироста МПК за 6 лет наблюдения, в обеих группах зарегистрировано повышение МПК по сравнению с исходными показателями (на момент включения в исследование): в шейке бедра – на 3,1 и 4,5% ($p < 0,01$); в поясничном отделе позвоночника – на 10,1 и 12,1% ($p = 0,19$) для групп «Z3/P3» и «Z6» соответственно. Костные маркеры в течение всего периода наблюдения оставались сниженными в обеих группах наблюдения. Но в группе «Z3/P3» через 6 лет отме-



чена более высокая частота (6,2%) морфометрически выявленных деформаций позвонков по сравнению с группой лечения «Z6» (3,0%), при этом различий по частоте переломов других локализаций или числу позвонков с клиническими проявлениями зарегистрировано не было [5].

Еще одно пролонгированное исследование FLEX продемонстрировало отсутствие различий между частотой переломов в течение 10 лет у пациентов, находившихся на терапии пероральным алендронатом, и лицами, у которых препарат был отменен через 5 лет лечения [22]. Однако проведенный апостериорный анализ показал, что после отмены препарата у пациентов с высоким риском частота любых клинических переломов была выше, чем в группе пациентов, продолживших лечение [23].

Таким образом, существуют доказательства, подтверждающие возможность проведения «лекарственных каникул» у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Основываясь на работах, в которых изучалось применение БФ у мужчин, можно предположить, что различий в ответе на прекращение лечения БФ между мужчинами с остеопорозом и женщинами с постменопаузальным остеопорозом не должно быть. В отсутствие данных об эффекте последствия после отмены БФ у лиц с глюкокортикоидным остеопорозом для ответа на вопрос, возможны ли «лекарственные каникулы» у этой категории пациентов, необходимо провести дополнительные исследования.

Проанализировав данные продолженных фаз исследований FLEX и HORIZON, D. Black и соавт. [24] предложили для решения вопроса о продолжении противоостеопоротического лечения после 3–5 лет непрерывной терапии БФ основываться в клинической практике на показателях МПК в области шейки бедра. Так, пациенты, имеющие МПК с Т-критерием в этой области ниже $-2,5$ SD (standard deviation – стандартное отклонение), рассматриваются как лица с высоким риском и должны продолжать лечение БФ. Продолжать лечение должны и пациенты, у которых МПК по Т-критерию варьирует от $-2,5$ до $-2,0$ SD, но имеющие в анамнезе переломы позвонков. А пациенты с МПК шейки бедра $> -2,0$ SD, не имеющие переломов позвонков, могут не продолжать лечение. Авторы отмечают, что эти рекомендации могут оказаться препаратспецифичными, а значит, необходимо провести аналогичные исследования с использованием других БФ – ризедроната, ибандроната, для которых данных по влиянию на риск переломов после отмены не было получено [24].

Другая группа авторов в 2013 г. модифицировала рекомендации по «лекарственным каникулам» в зависимости от категории риска, к которой можно отнести пациента [21]. Так, высокий риск отмечается при Т-критерии $\leq 2,5$ SD в проксимальном отделе бедра, наличии в анамнезе перелома бедра или позвонка или при продолжающейся терапии высокими дозами глюкокортикоидов – такие

пациенты должны продолжать лечение БФ с периодической переоценкой необходимости в нем. Пациенты со средним риском (Т-критерий $> -2,5$ SD в бедре на фоне терапии БФ, отсутствуют предшествующие переломы бедра или позвонков) после 3–5 лет лечения могут уйти на «лекарственные каникулы», но решение должно быть индивидуальным в каждом конкретном случае. Пациенты, относящиеся к категории низкого риска (без переломов в анамнезе, МПК при назначении терапии БФ была $> -2,5$ SD), могут прекратить прием препарата и возобновить его при появлении показаний для лечения.

Очевидно, что, учитывая потенциальный кумулятивный риск, следует проявлять осторожность в переключении лечения с БФ на другие антирезорбтивные препараты [25].

Заключение

Бисфосфонаты являются препаратами первой линии в терапии остеопороза, а их применение позволяет существенно снизить риск переломов. При этом серьезные нежелательные побочные эффекты на фоне терапии БФ возникают очень редко.

Проведение «лекарственных каникул» у пожилых пациентов позволяет уменьшить количество получаемых препаратов без увеличения риска развития осложнений остеопороза. Однако следует помнить, что такие пациенты нуждаются в проспективном контроле с оценкой риска остеопоротических переломов для своевременного возобновления лечения. ☺

Литература

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
2. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Короткова Т.А. Приверженность лечению у больных с остеопоротическими переломами и возможности ее повышения в условиях поликлиники // Медицинский совет. 2011. № 11–12. С. 122–126.
3. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture
4. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
5. Black D.M., Reid I.R., Boonen S. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // J. Bone Miner. Res. 2012. Vol. 27. № 2. P. 243–254.
6. Delmas P.D., Adami S., Strugala C. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteo-

type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 9. P. 1435–1441.

АКЛАСТА – ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА ОДНОЙ ИНФУЗИЕЙ В ГОД^{1,5,7}



70% снижение риска* переломов позвонков¹

41% снижение риска* переломов шейки бедра¹

25% снижение риска* внепозвоночных переломов¹

* По сравнению с плацебо в течение трех лет терапии постменопаузального остеопороза¹

АКЛАСТА — бисфосфонат, обладающий доказанной эффективностью^{1-6:}

- в профилактике переломов трех локализаций у женщин с постменопаузальным остеопорозом^{1,2}
- в профилактике новых остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости^{1,3}
- в снижении числа летальных исходов независимо от их причины после перелома проксимального отдела бедренной кости^{1,3}
- в профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза^{1,4}
- в лечении остеопороза у мужчин^{1,5}
- в профилактике постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией)^{1,6}

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА АКЛАСТА ПОДТВЕРЖДЕНЫ В 6-ЛЕТНЕМ ИССЛЕДОВАНИИ⁸

АКЛАСТА (ACLASTA®) КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Золедроновая кислота. Раствор для инфузий 100 мл в полиэтиленовом флаконе. 1 флакон содержит 5,330 мг золедроновой кислоты моногидрата, что соответствует 5,0 мг золедроновой кислоты безводной. **Показания.** постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости); профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости; остеопороз у мужчин; профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикоидов; профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией); костная болезнь Педжета. **Дозы и способ применения.** ведение препарата следует проводить с помощью отдельной канюльчатой инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 мин. Акласту не следует смешивать или вводить внутривенно вместе с какими-либо другими препаратами. Нельзя допускать контакта Акласты с какими-либо растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы. У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин или с нарушениями функции печени не требуется коррекции дозы препарата. Для лечения остеопороза, профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости рекомендуемая доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. Пациентам с недавним (до 90 дней) переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется за 2 недели до первой инфузии Акласты однократно принять витамин D в высоких дозах (от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно). После однократного применения витамина D в высоких дозах больным рекомендуется в течение 14 дней до инфузии Акласты ежедневно принимать препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ в сутки). После инфузии Акласты в течение года пациентам также следует принимать препараты кальция и витамина D. Для профилактики новых переломов у больных с переломами проксимального отдела бедренной кости инфузию Акласты следует проводить через 2 и более недель после операции. Применение целил профилактики постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией) – внутривенно 1 раз в два года. Для лечения болезни Педжета рекомендуется доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона – 100 мл раствора) однократно. Повторное лечение болезни Педжета препаратом Акласта состоит из внутривенного его введения в дозе 5 мг как минимум через один год от начала лечения. При отсутствии клинических признаков ухудшения состояния, и/или рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, следующая инфузия препарата Акласта может быть проведена не ранее, чем через 12 месяцев после первой. Также рекомендуется принимать адекватную дозу кальция и витамина D как минимум в течение первых 10 дней после введения препарата Акласта. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата или к любым бисфосфонатам. Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию. Беременность, период кормления грудью. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 35 мл/мин) Дети и подростки до 18 лет (из-за безопасности и эффективности применения Акласты у данной категории больных не изучались). **Меры предосторожности.** При лечении Акластой необходим дополнительный прием кальция и витамина D. Перед применением Акласты следует определить клиренс креатинина (например, по формуле Кокрофта-Голта). Перед введением, а также после инфузии препарата следует обеспечить адекватную гидратацию организма больного. Это особенно важно для больных, получающих терапию диуретиками, а также для пациентов в возрасте старше 65 лет. При наличии гипокальциемии перед началом терапии Акластой необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, связанных с нарушением функции паращитовидных желез, снижением всасывания кальция в кишечнике). Врачу следует обеспечить регулярное наблюдение за данной категорией больных. Пациентам с болезнью Педжета следует принимать адекватную норму кальция (как минимум – по 500 мг элементарного кальция 2 раза в день) и витамина D в течение первых 10 дней после введения Акласты. Врачу следует профилировать пациентов по основным проявлениям гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска. Случаи развития остеонекроза верхней и нижней челюсти отмечались в основном у онкологических пациентов на фоне проводимой терапии, включающей бисфосфонаты. Большинство случаев развития остеонекроза челюсти на фоне терапии бисфосфонатами были связаны с проведением стоматологических операций. Пациенты перед применением Акласты, а также пациенты, получающие лечение Акластой, должны предупреждать врачей перед проведением любых стоматологических вмешательств. Имеются сообщения о случаях атрофических подвывихов и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов на фоне получения терапии бисфосфонатами, особенно у пациентов длительно получающих антиостеопоротическую терапию. Решение об отмене терапии бисфосфонатами у пациентов с подозрением на атрофические подвывихи кости должно быть основано на индивидуальной оценке соотношения риска и пользы. Все пациенты, получающие терапию бисфосфонатами, включая Акласту, должны быть информированы о необходимости сообщать о любой боли в области бедра или паха. В одном клиническом исследовании Акласты у пациентов с постменопаузальным остеопорозом отмечено небольшое повышение частоты развития фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо. При применении бисфосфонатов, включая Акласту, иногда отмечались выраженные боли в костях, суставах и мышцах, в ряде случаев сопровождавшиеся ограничением подвижности. На фоне терапии препаратом у пациентов, имеющих в анамнезе нарушения функции почек, транзиторное повышение содержания креатинина в плазме крови может быть выше, чем у больных с нормальной почечной функцией. При применении Акласты у больных, имеющих факторы риска возникновения почечных нарушений, определение содержания креатинина в плазме крови должно проводиться регулярно. У пациенток с постменопаузальным остеопорозом, получающих Акласту, несколько чаще наблюдалось проходящее повышение уровня креатинина крови в течение 10 дней после инфузии по сравнению с плацебо (1,8% и 0,8% соответственно). Золедроновая кислота является действующим веществом как Акласты, так и Зомеры

(препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно. **Взаимодействие.** Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Акласты с препаратами, которые способны оказывать влияние на функцию почек (например, аминогликозидами или диуретиками, вызывающими дегидратацию). **Побочное действие.** Лечение постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин, профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, профилактики и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикоидов, костная болезнь Педжета. *Очень часто:* повышение температуры тела. *Часто:* головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, миалгия, артралгия, боль в костях, боль в спине и конечностях, гриппоподобный синдром, озноб, повышенная утомляемость, астения, боль, общее недомогание. *Нечасто:* грипп, назофарингит, анемия, анорексия, снижение аппетита, бессонница, заторможенность, парестезия, сонливость, тремор, обмороки, конъюнктивит, боль в глазах, вертиго, повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу, кашель, одышка, диспепсия, боль в верхней половине живота, боль в животе, запоры, ощущение сухости во рту, эзофагит, гастрозофагингеальный рефлюкс, сыпь, гипергидроз, зуд, эритема, боль в области шеи, костно-мышечная скованность, отеки в области суставов, мышечные спазмы, боль в верхнем плечевом поясе, костно-мышечная боль в области грудной клетки, скованность в суставах, артрит, слабость в мышцах, костно-мышечная боль, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиауририя, протенинурия, периферические отеки, жажда, острофазовая воспалительная реакция и некардиогенная боль в области грудной клетки. *Редко:* уевит, энцефалит и ирит. В ходе отдельных исследований были зарегистрированы следующие НН, частота развития которых в группе Акласты была ниже, чем у больных, не получающих препарат: гипемия глаз, повышение показателя С-реактивного белка, гипокальциемия, вкусовые нарушения, зубная боль, гастрит, сильное сердцебиение, реакции в месте введения препарата. Профилактика постменопаузального остеопороза (нежелательные явления, не отмечавшиеся при других показаниях, или встречающиеся чаще при данном показании): *очень часто* – головная боль, тошнота, миалгия, боль, озноб; *часто* – анорексия, тремор, заторможенность, конъюнктивит, боль в глазах, ирит, боль в животе, боль в верхней части живота, запор, повышенное потоотделение в ночные часы, мышечный спазм, костно-мышечная боль в грудной клетке, боль в челюсти, боль в области шеи, периферические отеки, реакции в месте введения, боль в грудной клетке некардиогенного характера; *нечасто* – тревожность, гипестезия, вкусовые нарушения, нечеткое зрение, боль в боку. На фоне терапии Акласты в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления без указания на причинно-следственную связь с применением препарата: *редко* – реакции гиперчувствительности, включая в редких случаях бронхоспастическую, крапивницу, ангионевротический отек, нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, требующую проведения гемодиализа, или со случаями летального исхода, особенно у больных с наличием либо почечной патологии в анамнезе, либо дополнительных факторов риска (например, пожилого возраста, при сопутствующей терапии нефротоксическими препаратами, диуретиками или при тяжелой дегидратации в физиологический период) *очень редко* – анафилактические реакции/шок, выраженное снижение артериального давления у пациентов с факторами риска, дегидратация, вследствие лихорадки, рвоты и диареи, возникших в течение 3-х дней после инфузии, остеонекроз челюсти, склерит и воспаление в области орбиты. **Форма выпуска.** Раствор для инфузий 5 мг/100 мл по 100 мл в полиэтиленовом флаконе. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.** **Регистрационное удостоверение** №П/С-002514 от 21.10.2011

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Акласта. 2. Black D.M. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007; 356:1709-1718. 3. Lyles K.W. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med. 2007; 357:1719-1727. 4. Reid I.R. et al. Zoledronic acid and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized controlled trial. Lancet. 2002; 359:875-880. 5. Orwoll E. et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. J Bone Miner Res. 2010; vol 25: 2239-2250. 6. McClung M. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology, Nov. 2009; vol 114, №5, 999-1007. 7. Johann D.R. Development of clinical utility of zoledronic acid and patient considerations in the treatment of osteoporosis. Patient Preference and Adherence 2010; 4, 2310245. 8. Black D.M., Reid I.R., Boonen S., Bucci-Rechtweg S. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2011 Dec 8. doi: 10.1002/jbmr.1494.



ООО «Новartis Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
тел. (495) 967 1270, факс: (495) 967 1268
www.novartis.ru

Акласта
Золедроновая кислота 5 мг/100 мл,
раствор для инфузий

на правах рекламы

153152/АК/А408/13/0000



- porosis: one-year results from the dosing intravenous administration study // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 6. P. 1838–1846.
7. Sieber P., Lardelli P., Kraenzlin C.A. et al. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice // *Clin. Drug Investig.* 2013. Vol. 33. № 2. P. 117–122.
 8. Dicuonzo G., Vincenzi B., Santini D. et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6 // *J. Interferon. Cytokine Res.* 2003. Vol. 23. № 11. P. 649–654.
 9. De Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J. et al. Esophagitis associated with the use of alendronate // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 14. P. 1016–1021.
 10. Green J., Czanner G., Reeves G. et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. c4444.
 11. Cardwell C.R., Abnet C.C., Cantwell M.M., Murray L.J. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer // *JAMA.* 2010. Vol. 304. № 6. P. 657–663.
 12. Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 18. P. 1799–1809.
 13. Piazanas M., Cooper C., Wang Y. et al. Atrial fibrillation and the use of oral bisphosphonates // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 131–144.
 14. Khosla S., Burr D., Cauley J. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research // *J. Bone Miner. Res.* 2007. Vol. 22. № 10. P. 1479–1491.
 15. Ruggiero S., Gralow J., Marx R.E. et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer // *J. Oncol. Pract.* 2006. Vol. 2. № 1. P. 7–14.
 16. Hellstein J.W., Adler R.A., Edwards B. et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs // *J. Am. Dent. Assoc.* 2011. Vol. 142. № 11. P. 1243–1251.
 17. Nieves J.W., Bilezikian J.P., Lane J.M. et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 3. P. 399–408.
 18. Black D.M., Kelly M.P., Genant H.K. et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 19. P. 1761–1771.
 19. Dell R.M., Adams A.L., Greene D.F. et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27. № 12. P. 2544–2550.
 20. Schilcher J., Michaëlsson K., Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 18. P. 1728–1737.
 21. McClung M., Harris S.T., Miller P.D. et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday // *Am. J. Med.* 2013. Vol. 126. № 1. P. 13–20.
 22. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. 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.
 23. Schwartz A.V., Bauer D.C., Cummings S.R. et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 5. P. 976–982.
 24. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V. et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 22. P. 2051–2053.
 25. Whitaker M., Guo J., Kehoe T., Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis – where do we go from here? // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 22. P. 2048–2051.

Efficacy and safety of long-term bisphosphonates

N.V. Toroptsova

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

Contact person: Natalya Vladimirovna Toroptsova, epid@irramn.ru

Osteoporosis is a chronic disease requiring long term treatment. Bisphosphonates have become the mainstay of osteoporosis treatment over the past 15 years. The mounting evidence from the clinical studies of bisphosphonates efficacy and safety has shown very low frequency or absence of adverse events. Indications for bisphosphonates, treatment duration and the effects of treatment cessation on the risk of fractures still need to be elucidated.

Key words: osteoporosis, bisphosphonates, adverse events, treatment duration

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на второе полугодие 2013 года
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации**

11 сентября	<p>Ежегодная конференция «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины»</p> <p>Руководитель: профессор О.Н. Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
25 сентября	<p>Ежегодная конференция «Психические расстройства. Клиника, возрастные особенности, терапия»</p> <p>Руководитель: академик РАМН А.С. Тиганов, главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
9 октября	<p>Ежегодная конференция «Актуальные проблемы женского здоровья: заболевания, ассоциированные с менструальным циклом»</p> <p>Руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
6 ноября	<p>Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения»</p> <p>Руководитель: профессор Б.А. Сидоренко, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
13 ноября	<p>Ежегодная конференция «Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей»</p> <p>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: ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ (Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28)</p>
26 ноября	<p>Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций взрослых и детей»</p> <p>Руководители: академик РАМН В.И. Покровский, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; профессор А.В. Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
16–17 декабря	<p>Научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире»</p> <p>Президенты конференции: И.И. Дедов, И.А. Егорова</p> <p>Президиум конференции: А.М. Мкртумян, Е.Л. Насонов, Л.М. Печатников, Л.Э. Слуцкий, М.В. Шестакова, О.О. Янушкевич</p> <p>Место проведения: Event Холл «ИнфоПространство» (Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4)</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**



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»

Патогенетическое обоснование терапии остеоартроза комбинированным препаратом Терафлекс

В.В. Бадокин

Адрес для переписки: Владимир Васильевич Бадокин, vbadokin@yandex.ru

Остеоартроз представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему, поскольку является одной из основных причин нарушения функции опорно-двигательного аппарата и стойкой потери трудоспособности, прежде всего у лиц пожилого возраста. Среди препаратов, применяемых для лечения остеоартроза, наиболее эффективными считаются глюкозамина сульфат/гидрохлорид и хондроитина сульфат. Они представляют собой структурные аналоги компонентов хряща и обладают специфическими противоартрозными свойствами. В комбинированном противоартрозном препарате Терафлекс фармакологическая активность глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата суммируется. Результаты исследований свидетельствуют о том, что благодаря наличию не только симптом-модифицирующего, но и структурно-модифицирующего эффекта препарат Терафлекс можно рассматривать в качестве эффективного средства патогенетической терапии остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, глюкозамина гидрохлорид, хондроитина сульфат, Терафлекс

Остеоартроз (ОА) – многофакторное хроническое прогрессирующее заболевание, развивающееся в результате механических и биологических причин, которые дестабилизируют в суставном хряще и суб-

хондральной кости процессы дегенерации и синтеза компонентов матрикса хондроцитами. При ОА наблюдается поражение гиалинового (суставного) хряща с его дегенерацией и уменьшением массы, нарушение ремоделирования

субхондральной кости, формирование остеофитов и воспаление синовиальной мембраны [1].

Остеоартроз представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему, поскольку является одной из основных причин нарушения функции опорно-двигательного аппарата и стойкой потери трудоспособности, прежде всего у лиц пожилого возраста [2, 3]. По распространенности ОА лидирует среди других ревматических болезней [4] и встречается у каждого третьего пациента в возрасте от 45 до 64 лет и у 60–70% пациентов старше 65 лет, причем чаще у женщин: соотношение мужчин и женщин в целом составляет 1 : 3, а при коксартрозе – 1 : 7. Остеоартроз поражает в первую очередь «нагрузочные» суставы (коленные, тазобедренные), что значительно ухудшает качество жизни пациентов.

В орбиту патологических изменений при ОА вовлекаются многие медиаторы воспаления, что сближает это заболевание с ревматоидным артритом. Некоторые авторы даже рассматривают ОА как один из субтипов ревматоидного



артрита. Экспрессия этих медиаторов способствует персистенции воспалительного процесса в гиалиновом хряще, синовиальной оболочке, кости и периапартулярных мягких тканях с развитием хондрита, синовита, остита и периапартрита.

Среди медиаторов, ответственных за прогрессирование ОА, ключевая роль принадлежит интерлейкину-1-бета (ИЛ-1-бета), который экспрессируется в пораженном хряще и стимулирует выработку матричных металлопротеиназ (ММП). В деструкции хряща при первичном ОА основное значение имеет гиперпродукция хондроцитами и другими клетками ММП, включая коллагеназы (ММП-1, -8, -13), агреканы (ADAM-TS4 и -TS5), стромелизин-1 (ММП-3) и желатиназы (ММП-2, -9). ИЛ-1-бета тормозит экспрессию ингибиторов ММП, синтез коллагена и протеогликанов, экспрессирует активатор плазминогена и в то же время стимулирует синтез и высвобождение некоторых эйкозаноидов, в том числе простагландинов и лейкотриенов. Кроме того, ИЛ-1-бета стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и определяет уровень катаболического процесса.

В развитии ОА участвуют и другие члены суперсемейства ИЛ-1, идентифицированные в последнее время, в частности ILF-1 – ILF-10, а также фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, онкостатин М (oncostatin M, OSM), фактор ингибирования лейкемии (leukemia inhibitory factor, LIF). У больных ОА уровень ФНО-альфа существенно ниже, чем при ревматоидном артрите, а при тяжелом течении ОА его значения достоверно выше, чем у здоровых лиц. OSM – члену семейства ИЛ-6 – отводят существенную роль в развитии воспаления у больных ОА. В эксперименте показано, что OSM способствует высвобождению из ткани хряща протеогликанов, стромелизина-1 и коллагена,

усиливает активность других провоспалительных медиаторов, включая ИЛ-6. В свою очередь ИЛ-6 индуцирует синтез тканевых ингибиторов ММП, антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra) и растворимого рецептора ФНО [5].

В патогенезе ОА задействованы и некоторые другие медиаторы воспаления, в частности оксид азота, который, как и его окисленные метаболиты, обладает противовоспалительными и катаболическими свойствами. Оксид азота ингибирует синтез макромолекул матрикса хряща и снижает экспрессию IL-1Ra хондроцитами, участвует в синтезе простагландина E2 (ПГ E2), способствует апоптозу хондроцитов, снижает интенсивность анаболического процесса. Хорошо известна биологическая активность простагландинов. Наиболее изученный ПГ E2 способствует повреждению тканей сустава путем потенцирования ММП и других медиаторов воспаления. Он тормозит репарацию поврежденного хряща и индуцирует его фибропластическую дегенерацию, стимулирует остеокластическую костную резорбцию и ангиогенез. Лейкотриены также участвуют в персистенции воспалительного процесса, независимо от простагландинов.

В каскаде воспалительных медиаторов, принимающих активное участие в развитии структурных изменений при ОА, участвуют и активируемые протеазами рецепторы (protease-activated receptors, PARs), прежде всего PAR-2. PARs способствуют повреждению тканей и их репарации, ангиогенезу, ноцицепции и нейрогенному воспалению.

В настоящее время ангиогенезу придается большое значение в развитии и прогрессировании ОА. Расшифровка отдельных звеньев патогенеза ОА открывает новые перспективы в терапии этого заболевания. Так, в 2013 г. на Европейском конгрессе ревматологов (European League Against Rheumatism, EULAR) обсуждалась целесообразность назначе-

ния при ОА низких доз глюкокортикостероидов, метотрексата и даже генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибиторов ФНО-альфа, а также гуманизированных моноклональных антител (например, танезумаба), нацеленных на фактор роста нервов.

Для лечения ОА предложен большой арсенал различных методов – нефармакологические, фармакологические, хирургические. Однако первостепенное значение имеют фармакологические методы, направленные на ликвидацию или купирование болей, увеличение амплитуды движений в пораженных суставах, а также на замедление прогрессирования ОА.

В противоположность ревматоидному артриту, при ОА нет столь эффективных базисных болезнью-модифицирующих препаратов (disease modifying osteoarthritis drugs, DMOADs), которые могли бы активно влиять на течение заболевания. Препараты, относящиеся к DMOADs, согласно заключению экспертов комитета по остеоартриту группы GREES (Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science – Группа по этике и высокому стандартам в проведении научных исследований), должны замедлять темпы прогрессирования заболевания, стабилизировать структурные изменения в гиалиновом хряще и субхондральной кости, обладать профилактическим эффектом в отношении изменений в непораженном суставе, и в то же время они должны подавлять боль и способствовать улучшению функционального состояния пораженных ОА суставов [6]. Следует отметить, что разработка эффективных DMOADs затруднена по ряду причин, например, из-за отсутствия удовлетворяющих практические нужды экспериментальных моделей ОА, специфичных методов лучевой диагностики, общедоступных биохимических и иммунохимических маркеров этого заболевания. Кроме того, необходимо учитывать выраженную гетеро-

Ревматология



генность ОА, различные темпы его прогрессирования, диссоциацию между клиническими, рентгенологическими, ультразвуковыми показателями, данными магнитно-резонансной томографии и морфологическими данными у одного и того же пациента.

К DMOADs относятся глюкозамина сульфат/гидрохлорид, хондроитина сульфат, неомыляемые соединения масел сои и авокадо (пиаскледин), диациреин, гиалуроновая кислота и стронция ранелат. Первостепенное значение среди них имеют первые два препарата, поскольку глюкозамин и хондроитин являются естественными компонентами хрящевого межклеточного матрикса. Согласно рекомендациям Международного научно-исследовательского общества по проблемам остеоартрита (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2008 и 2010 гг., эти лекарственные средства имеют высокий уровень доказательности (Ia и Ib) [7]. Наиболее отчетливое структурное действие этих препаратов обычно наблюдается у пациентов с клинической симптоматикой ОА. Их рассматривают как симптоматические препараты замедленного действия. При отсутствии положительного результата терапии в течение 6 месяцев следует перейти на другой симптоматический препарат замедленного действия.

Глюкозамина сульфат/гидрохлорид и хондроитина сульфат являются структурными аналогами хряща и обладают специфическими противоартрозными свойствами. Эти препараты характеризуются медленным развитием симптом-модифицирующего действия, выраженным последствием с сохранением лечебного эффекта в течение 4–8 и более недель после прекращения лечения и, что самое главное, обладают потенциальными структурно-модифицирующими (хондропротективными) свойствами [8–11]. Следовательно, глюкозамина сульфат/гидрохлорид и хон-

дроитина сульфат не только активно воздействуют на основные клинические проявления этого заболевания (подавляют боль и нормализуют функцию пораженных суставов), но и обладают свойствами базисных препаратов, изменяющих течение ОА.

Биологические эффекты препаратов с хондропротективной активностью заключаются в следующем:

- стимуляция синтеза макромолекул хондроцитами (глюкозаминогликанов, протеогликанов, коллагена, протеинов, рибо- и дезоксирибонуклеиновых кислот (РНК, ДНК));
- увеличение синтеза гиалуроновой кислоты хондроцитами;
- снижение активности лизосомальных ферментов и ингибирование деградации хряща;
- нарушение связывания NF-каппа В (ядерный фактор каппа В) с ДНК в хондроцитах и синовиальных клетках;
- уменьшение интенсивности болей в суставах;
- обратное развитие воспаления в тканях сустава и прежде всего в синовиальной оболочке;
- увеличение резистентности хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов;
- повышение резистентности хондроцитов к негативному воздействию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- создание предпосылок для формирования устойчивого хряща.

Глюкозамина сульфат/гидрохлорид участвует в формировании хряща и его репарации. У данного препарата противовоспалительный эффект преобладает над структурно-модифицирующим. В рандомизированном клиническом исследовании с включением более 400 больных показано, что глюкозамина сульфат и ибупрофен одинаково эффективно уменьшали симптомы ОА коленных и височно-нижнечелюстных суставов [12]. Это в известной степени доказывают и резуль-

таты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием больных ревматоидным артритом, которые принимали глюкозамина гидрохлорид в дозе 1500 мг/день. Такая терапия способствовала положительной динамике многих субъективных и объективных параметров ревматоидного артрита, включая глобальную оценку терапевтического эффекта пациентом и врачом [13].

Глюкозамин обладает не только симптом-модифицирующим, но и структурно-модифицирующим эффектом. В исследовании J.Y. Reginster и соавт. [9] 212 больных были рандомизированы в 2 группы, которые регулярно в течение 3 лет принимали глюкозамина сульфат (основная) или плацебо. К концу исследования у пациентов основной группы ширина суставной щели увеличилась на 0,12 мм, а в группе плацебо – уменьшилась на 0,24 мм. Следует отметить, что терапевтическая активность глюкозамина обнаружена только у больных с гонартрозом, но не коксартрозом. Позже структурно-модифицирующий эффект глюкозамина был показан К. Pavelka и соавт. [14]. Косвенно эти данные подтверждаются результатами длительного (в среднем восьмилетнего) наблюдения за больными, которые лечились глюкозамином (основная группа) или принимали плацебо в первые 3 года наблюдения. В последующие 5 лет эндопротезированию коленного сустава было подвергнуто 10,2% больных основной группы и 14,5% – контрольной [15].

В.F. Leeb и соавт. провели метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, основанных на изучении 703 больных ОА крупных суставов, при этом 372 пациента лечились хондроитина сульфатом и 331 человек принимал плацебо [16]. Длительность терапии колебалась от 3 до 12 месяцев, а доза препарата – от 800 до 2000 мг/сут. Эффективность хондроитина сульфата оказалась достоверно



выше по сравнению с плацебо по таким показателям, как боль по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), индекс Лекена, а также на основании общей оценки результатов лечения больным.

Структурно-модифицирующий эффект этого препарата доказан как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. D. Uebelhart и соавт. у больных гонартрозом оценивали эффективность и переносимость двух курсов терапии пероральным хондроитином длительностью по 3 месяца на протяжении 1 года в рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании [10]. К концу наблюдения альгофункциональный индекс Лекена уменьшился в основной группе на 36%, а в контрольной – на 23%. К концу года отмечалось дальнейшее сужение суставной щели у больных, которые принимали плацебо, чего не наблюдалось на фоне терапии хондроитином.

В рандомизированном исследовании A. Cahan и соавт. оценивали прогрессирование гонартроза при лечении хондроитина сульфатом [11]. В исследование было включено 622 больных, которые в течение 2 лет принимали или хондроитина сульфат (основная группа), или плацебо (контрольная группа). В основной группе зарегистрированы менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной группой ($-0,07 \pm 0,03$ и $-0,31 \pm 0,04$ мм соответственно; $p < 0,0005$) и меньшее число больных с рентгенологическим прогрессированием $\geq 0,25$ мм (28 и 41% соответственно; $p < 0,0005$). Это исследование также показало, что интенсивность боли в суставах лучше поддавалась контролю на фоне применения хондроитина, чем плацебо. Различий в частоте и выраженности нежелательных явлений в основной и контрольной группах не установлено.

Структурно-модифицирующее (хондропротективное) действие препарата связывают с повы-

шением вязкости синовиальной жидкости, увеличением синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, а также с влиянием на метаболизм гиалинового хряща, которое проявляется в стимуляции синтеза протеогликанов, ингибиции энзимов деструкции хряща ММП-3, -9, -13, -14, эластазы, катепсина-бета, ингибиции медиаторов воспаления: ИЛ-1, циклооксигеназы-2, ПГ E2, NF-каппа B, снижения апоптоза, концентрации оксида азота и свободных радикалов [17].

Мнения об эффективности отдельных солей глюкозамина различаются. Некоторые авторы полагают, что только глюкозамина сульфату присуще симптомомодифицирующее и структурно-модифицирующее действие. В других исследованиях подчеркивается, что глюкозамина гидрохлорид и глюкозамина сульфат обладают одинаковой эффективностью [18].

Целесообразность комбинации двух основных препаратов с хондропротективной активностью объясняется возможностью потенцирования положительного эффекта каждого из них, что связано с особенностями фармакологического действия глюкозамина и хондроитина. Как известно, хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат/гидрохлорид оказывают неидентичное действие на боль и воспаление в тканях сустава, в частности, в гиалиновом хряще, субхондральной кости и синовиальной оболочке. Они являются синергистами и при совместном применении дополняют и усиливают действие друг друга. В эксперименте на культуре хондроцитов лошадей было показано, что глюкозамина гидрохлорид подавлял продукцию окиси углерода и ПГ E2, в то время как хондроитина сульфат не влиял на продукцию ПГ E2. А комбинация этих солей уменьшала активность медиаторов деградации хряща ММП-9 и ММП-13 [19].

Комбинированный препарат характеризуется противовос-

палительным, анальгетическим и хондропротективным действием, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований. В открытом рандомизированном исследовании, проведенном в НИИ ревматологии РАМН, подтверждены эффективность и безопасность применения Терафлекса [20]. В исследование вошло 100 пациентов с гонартрозом, из них 50 человек принимали Терафлекс ежедневно в течение 9 месяцев (первая группа) и 50 – по схеме: 3 месяца терапии, 3 месяца перерыв и вновь 3 месяца лечения. По завершении терапии оценивалось последствие препарата в течение 3 месяцев. Таким образом, длительность исследования составила 12 месяцев. Помимо Терафлекса, все больные получали ибупрофен по 400 мг 3 раза в сутки.

Положительный результат терапии в обеих группах наблюдался уже спустя 3 месяца после начала лечения, что проявлялось достоверным уменьшением интенсивности боли, длительности утренней скованности, суммарного индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – индекс остео-

NB

Терафлекс (“Bayer”, Германия) – комбинированный препарат с хондропротективной активностью

- ✓ Терафлекс включает 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия.
- ✓ Назначается по 1 капсуле 3 раза в день в первые 3 недели, а затем по 1 капсуле 2 раза в день.
- ✓ Длительность приема должна составлять не менее 6 месяцев. Эффективность препарата нарастает при его длительном (многочесном и многолетнем) приеме.
- ✓ Учитывая последствие препарата, Терафлекс можно назначать шестимесячными курсами с перерывом на 3–6 месяцев.



артроза университетов Западного Онтарио и Макмастера), а также скорости ходьбы. Эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения, причем в одинаковой степени в обеих группах. Полученные результаты показали равную эффективность постоянного и интермиттирующего приема препарата Терафлекс. Результаты данной работы и других исследований свидетельствуют о том, что достигнутый положительный лечебный эффект после 3–6 месяцев приема Терафлекса сохраняется до 6 месяцев. В этом исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость и высокая безопасность Терафлекса, не наблюдалось каких-либо серьезных нежелательных явлений.

Аналогичные результаты получены в украинском исследовании, в котором участвовали пациенты с гонартрозом [21]. Терафлекс назначался в течение первого месяца по 1 капсуле 3 раза в день, затем по 1 капсуле 2 раза в день. Общая длительность курса лечения составляла 6 месяцев. Уже через 3 месяца у больных, принимавших Терафлекс, отмечено достоверное снижение выраженности боли по данным болевого опросника МакГилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ) и по ВАШ, а также показателей альгофункционального индекса Лекена.

Интересные данные получены в долгосрочном исследовании Терафлекса с участием 244 пациентов [22]. Больных с гонартрозом разделили на 2 группы, сопоставимые по основным критериям заболевания. Пациенты основной группы принимали Терафлекс по общепринятой схеме в течение 6 месяцев, а затем повторными курсами по 2 капсулы в сутки в течение 2 месяцев с интервалом

Глюкозамина сульфат/гидрохлорид и хондроитина сульфат являются основными хондроактивными препаратами в лечении остеоартроза и имеют высокий уровень доказательности. Эти фармакологические агенты обладают противовоспалительным и анальгезирующим действием, а при длительном применении способны тормозить прогрессирование ОА.

в 1 месяц. Общая длительность терапии на момент окончания исследования составила 3 года. Пациенты контрольной группы применяли диклофенак по 100 мг/сут в сочетании с различными видами физиотерапии. При достижении положительного эффекта лечения пациенты принимали НПВП по потребности, то есть при усилении боли в коленных суставах. Всем пациентам проводили рентгенографию коленных суставов в прямой, боковой и аксиальной проекции в положении максимального разгибания колена. Степень сужения суставной щели и выраженность остеофитоза оценивали полуколичественным методом. За 3 года лечения Терафлексом, по данным рентгенографии, различия в величине суставной щели по сравнению с исходными значениями не достигали статистической достоверности. Что касается выраженности остеофитоза, наблюдалось незначительное нарастание этого показателя через 1 год лечения и отсутствия достоверной динамики спустя 2–3 года терапии. Рентгенологическое прогрессирование к концу первого года лечения выявлено в основной группе в 8,6% случаев, а в контрольной – в 9,2%, через 2 года – в 15,4 и 18,3% случаев

соответственно, а через 3 года – в 21,4 и 32,7% случаев.

Симптом- и структурно-модифицирующее действие комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата выявлено и в исследовании F. Richy и соавт., в котором учитывали динамику индекса WOMAC, величину суставной щели и нормализацию функциональной способности суставов [23].

Таким образом, глюкозамина сульфат/гидрохлорид и хондроитина сульфат являются основными хондроактивными препаратами в лечении остеоартроза и имеют высокий уровень доказательности. Эти фармакологические агенты обладают противовоспалительным и анальгезирующим действием, а при длительном применении способны тормозить прогрессирование ОА. Терафлекс – комбинированный противартрозный препарат, в котором фармакологическая активность глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата суммируется. Результаты исследований свидетельствуют о том, что Терафлекс не только симптом-модифицирующий, но и структурно-модифицирующий препарат, поэтому его можно рассматривать в качестве средства патогенетической терапии ОА. ☺

Литература

1. Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with imaging technology // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. Suppl. 2. P. ii79–ii82.
2. Насонов Е.Л. Современные направления в фармако-терапии остеоартроза // *Consilium medicum.* 2001. Т. 3. № 9. С. 408–415.
3. Reginster J.-Y., Bruyere O., Henrotin Y. New perspectives in the management of osteoarthritis. Structure modification: facts or fantasy? // *J. Rheumatol. Suppl.* 2003. Vol. 67. P. 14–20.



ТЕРАФЛЕКС®

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

СОДЕРЖИТ РОДСТВЕННЫЕ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ КОМПОНЕНТЫ В ДОКАЗАНО
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





- Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional communications Inc., 2000. 328 p.
- Бадокин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза // Consilium medicum. 2009. Т. 11. № 9. С. 91–95.
- Abadie E., Ethgen D., Avouac B. et al. Recommendations for the use of new methods to assess the efficacy of disease modifying drugs in the treatment of osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2004. Vol. 12. № 4. P. 263–268.
- 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.
- Gregory P.J., Sperry M., Wilson A.F. Dietary supplements for osteoarthritis // Am. Fam. Physician. 2008. Vol. 77. № 2. P. 177–185.
- 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.
- Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R. et al. Intermitent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo // Osteoarthritis Cartilage. 2004. Vol. 12. № 4. P. 269–276.
- 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.
- Qiu G.X., Gao S.N., Giacobelli G. et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis // Arzneimittelforschung. 1998. Vol. 48. № 5. P. 469–474.
- Nakamura H., Masuko K., Yudoh K. et al. Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. 2007. Vol. 27. № 3. P. 213–218.
- Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 18. P. 2113–2123.
- Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 2. P. 254–260.
- Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A Meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 1. P. 205–211.
- Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate // European Musculoskeletal Review. 2009. Vol. 4. № 2. P. 8–10.
- Qiu G.X., Weng X.S., Zhang K. et al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2005. Vol. 85. № 43. P. 3067–3070.
- Orth M.W., Peters T.L., Hawkins J.N. Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate // Equine Vet. J. 2002. Suppl. P. 224–229.
- Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Шаранова Е.П. и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс» // Научно-практическая ревматология. 2008. № 3. С. 68–72.
- Поворознюк В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований // РМЖ. 2006. № 4. С. 290–294.
- Светлова М.С. Терафлекс в лечении гонартроза ранних стадий // РМЖ. 2010. № 9. С. 592–596.
- Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: A comprehensive meta-analysis // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163. № 13. P. 1514–1522.

Pathogenetical rationale for treatment of osteoarthritis using the combination drug Teraflex

V.V. Badokin

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education'

Contact person: Vladimir Vasilyevich Badokin, vbadokin@yandex.ru

Osteoarthritis is one of the main causes of musculoskeletal dysfunction and disability, especially in the elderly population, thus, being a serious medical, social and economical problem. Glucosamine sulfate/hydrochloride and chondroitin sulfate structural analogues of cartilage components with specific anti-osteoarthritis properties are considered the most effective agents for the treatment of osteoarthritis. Teraflex, a combination drug for the treatment of osteoarthritis, possesses summated activities of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate. The results of the studies have demonstrated symptom-modifying and structure-modifying effects of Teraflex; thus, Teraflex may be recommended for pathogenetical treatment of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate, Teraflex



MANAGE PAIN УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

4-я Международная междисциплинарная конференция



Под эгидой Европейской Федерации членов
Международной ассоциации по изучению боли (EFIC),
Ассоциации междисциплинарной медицины (АММ),
Российского общества по изучению боли (РОИБ)

22-23 НОЯБРЯ 2013 г.

Москва, ул. Русаковская, 24
г-ца «Холидей Инн Сокольники»

managepain.ru





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

Эффективность локальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования боли и воспаления при ревматических заболеваниях

Р.М. Балабанова

Адрес для переписки: Римма Михайловна Балабанова, balabanova@iramn.ru

Автор обосновывает преимущества местного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ревматических заболеваниях опорно-двигательного аппарата. На примере нимесулида в лекарственной форме геля (Найз® гель) показаны преимущества локальной терапии НПВП перед системным применением препаратов этого класса: более благоприятный профиль безопасности при высокой эффективности в купировании клинических проявлений воспалительных заболеваний суставов, что позволяет рекомендовать селективные НПВП в лекарственной форме для местного применения в качестве аддитивной терапии у широкого круга больных, включая пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: ревматические заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты, местная терапия, нимесулид

Хронические ревматические заболевания опорно-двигательного аппарата характеризуются болевым синдромом, который имеет различный генез: воспалительный, механический, сосудистый, неврогенный. В возникновении боли участвуют периферические ноцицепторы, широко представленные в тканях

сустава; сигнал с периферии передается через спинной мозг в таламус, где боль осознается и вырабатывается ответ на болевой сигнал. Воспалительная боль инициируется различными альгогенами, наиболее мощными из них являются простагландины – продукты метаболизма арахидоновой кислоты, вырабатываемые под воздействием циклооксигеназы (ЦОГ), преимущественно ее второй изоформы – ЦОГ-2.

Оптимальной стратегией купирования хронической боли представляется комплексный подход с использованием патогенетической и симптоматической терапии. Среди симптоматических средств, применяемых в ревматологии, ведущее место отводится нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Наиболее важный механизм действия НПВП, определяющий их эффективность, – подавление активности ЦОГ. НПВП, назна-



чаемые, как правило, в таблетированной или капсулированной форме, дают отчетливый анальгетический и противовоспалительный эффект. Однако на фоне даже краткосрочного применения НПВП возникают нежелательные явления. В первую очередь это желудочно-кишечное кровотечение из-за ulcerогенного действия НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта – от пищевода до кишечника. Риск этого осложнения ограничивает применение НПВП, особенно у лиц, имеющих язвенный анамнез. НПВП могут вызвать повышение артериального давления, нарушение свертывающей системы крови. Появление НПВП нового поколения, избирательно подавляющих провоспалительную ЦОГ-2, отчасти обезопасило терапию ревматических заболеваний. Для современной ревматологии актуальной проблемой является не только и не столько эффективность терапии, сколько ее безопасность. Именно вопросами безопасности объясняется широкое внедрение в клиническую практику методов локальной терапии НПВП (в лекарственной форме кремов, мазей, гелей). В тех случаях, когда процесс носит ограниченный характер (моно-, олигоартрит), а также в ситуациях, когда требуется купировать боль и воспаление в мягких периапартулярных тканях (миозит, бурсит и др.), местная терапия НПВП имеет преимущество перед системным использованием препарата. Местное применение НПВП предпочтительно и при остеоартрите по причине минимально выраженного воспаления и достаточно интенсивного болевого синдрома. Локальное применение НПВП способно уменьшить потребность в системно назначаемых средствах, что важно для пожилых людей, у которых прием системных НПВП ограничивается сопутствующими заболеваниями и выше риск развития нежелательных явлений. Накожное нанесение НПВП создает повышенную концентрацию препара-

та над местом воспаления, при этом в общий кровоток поступает лишь незначительное количество действующего вещества, что позволяет избежать системных нежелательных эффектов.

В последние годы разработаны специальные требования, которым должны соответствовать лекарственные препараты локального применения:

- высокая эффективность при лечении заболевания, то есть препарат должен обладать анальгетическим свойством;
- отсутствие местных токсических и аллергических реакций, связанных с применением препарата;
- способность проникать через кожу, достигая органа-мишени;
- концентрация препарата в сыноворотке и крови не должна достигать уровня, приводящего к зависимым от дозы побочным эффектам;
- метаболизм и выведение препарата должны быть такими же, как при системном применении.

Для оценки клинической эффективности локальной терапии в соответствии с принципами доказательной медицины Р.А. Моог и соавт. проанализировали данные 86 исследований (в том числе плацебоконтролируемых), в которые в общей сложности вошло более 10 000 пациентов [1]. Проведенный метаанализ показал, что локальные формы НПВП достоверно эффективнее плацебо, при этом при острой боли эффект более выражен в первую неделю, а при хронической – во вторую.

Тем не менее у ряда врачей оставалось сомнение: действительно ли НПВП проникают трансдермально и достигают биофазы в достаточных для воздействия концентрациях. Для проверки этой гипотезы проведено исследование фармакокинетики нимесулида с измерением концентрации препарата в синовиальной жидкости и плазме крови после местного нанесения (область коленного сустава) в сравнении с пероральным применением [2]. Нимесулид

в таблетках назначали дважды в сутки по 100 мг. Нимесулид в лекарственной форме геля наносили на кожу над коленным суставом 3 раза в сутки (около 0,4 мг / 10 см²). Оценивали индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index – индекс артрита университетов Западного Онтарио и МакМастера), удовлетворенность врача и пациента, а также проводили артроскопическое исследование у 34 пациентов, давших на это согласие. При местном нанесении нимесулида средняя концентрация препарата составила 22,1 ± 10,5 нг/мл в синовиальной жидкости и 11,8 ± 3,0 нг/мл в плазме, что свидетельствует о трансдермальном проникновении геля. При пероральном приеме нимесулида эти показатели были значительно выше: 2080,7 ± 402,8 нг/мл в синовиальной жидкости и 3631,9 ± 799,3 нг/мл в плазме. Проведенное исследование показало, что нимесулид при локальном применении проникает трансдермально и достигает синовиальной жидкости в достаточной для ингибирования ЦОГ концентрации.

В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН проведено исследование клинической эффективности Найз® геля (1%-ный гель нимесулида), лидера среди селективных ингибиторов ЦОГ-2 в местной форме выпуска. В исследовании приняли участие 30 больных ревматоидным артритом, преимущественно женщин (n = 26), в возрасте 59 ± 11,7 лет, у которых выраженность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) была более 70 мм, то есть пациенты нуждались в анальгетической терапии. Для оценки локального действия Найз® геля пациенты должны были получать терапию базисными препаратами в течение не менее 6 месяцев до включения в исследование. Во время исследования, продолжительность которого составила 14 дней, исключался прием других препаратов или применение методов терапии, обладающих



Таблица. Динамика основных клинических параметров на фоне локальной терапии Найз® гелем

Параметр	До лечения	Через 14 дней	p
Боль по ВАШ, мм	70,6 ± 19,7	56,9 ± 16,5	< 0,001
Утренняя скованность, мин	40,6 ± 16,5	30,2 ± 12,3	< 0,05
Оценка состояния здоровья больных по ВАШ, мм	64,1 ± 19,7	51,8 ± 19,1	< 0,005

анальгетическим эффектом. Гель наносили 3 раза в день с учетом площади пораженного сустава. Динамика клинических параметров представлена в таблице. Время наступления обезболивающего эффекта колебалось от 15 до 30 минут, а его длительность – от 30 минут до 6 часов.

Для объективизации оценки противовоспалительного действия Найз® геля провели сонографию суставов на аппарате Sono Diagnost 360 с линейным датчиком 7,5 мГц в режиме реального времени. Оценивали количество выпота в суставе, толщину синовиальной оболочки, толщину

хряща. Статистически значимых различий по данным сонографии за 14-дневный период исследования не получено, однако отмечено, что у 5 пациентов исчез выпот в суставе, у 8 уменьшились размеры кисты Бейкера, у 4 – толщина синовиальной оболочки. Побочных реакций, связанных с терапией нимесулидом, зарегистрировано не было [3].

Таким образом, локальное нанесение НПВП может использоваться в качестве аддитивной терапии при воспалительных заболеваниях суставов. В частности, Найз® гель хорошо проникает трансдермально в до-

статочной концентрации для оказания анальгетического и противовоспалительного действия у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Одновременное применение системной и местной формы препарата Найз® усиливает и ускоряет обезболивающий и противовоспалительный эффекты, сохраняет достаточную концентрацию нимесулида непосредственно в очаге воспаления, обеспечивает хондропротекторное действие [4]. Найз® гель уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений, не раздражает кожу, может применяться в острый период заболевания [5]. Благодаря большей биодоступности препарата в очаге воспаления местная форма препарата Найз® особенно показана у лиц пожилого возраста с отягощенным язвенным анамнезом или при наличии сопутствующих заболеваний (артериальная гипертония, болезни почек и др.). ☉

Литература

1. Moore R.A., Tramèr M.R., Carroll D. et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs // BMJ. 1998. Vol. 316. № 7128. P. 333–338.
2. Erdogan F., Ergün H., Gökay N.S. et al. The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 44. № 6. P. 270–275.
3. Балабанова Р.М., Федина Т.П., Запругаева М.Е., Степанец О.В. Эффективность локальной терапии гелем Найз у больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2008. № 2. С. 79–82.
4. Бадюкин В.В. Применение нимесулида в ревматологической практике: фокус на безопасность // РМЖ. 2011. № 31. С. 1964–1968.
5. Инструкция по применению препарата Найз® гель.

Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of pain and inflammation in rheumatic diseases

R.M. Balabanova

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

Contact person: Rimma Mikhaylovna Balabanova, balabanova@irramn.ru

The author gives rationale for treatment with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in rheumatic musculoskeletal disorders. For example, topically applied nimesulide gel (Nise® gel) have demonstrated good effect on clinical symptoms in inflammatory joint disorders and superior safety when compared to systemic NSAIDs. Thus, topical presentations of selective NSAIDs are recommended as add-on therapy for patients with varied disorders including elderly patients with gastrointestinal and cardiovascular diseases.

Key words: rheumatic disorders, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, topical treatment, nimesulide



16-18 октября 2013 г.,
Санкт-Петербург,
«Ленэкспо»,
павильон 7,
Большой пр., 103

при участии
Лейпцигер Messe
Интернешнл ГмБХ
и Messe
Дюссельдорф
Москва



ВАЖНЫЕ ДАТЫ

До 1 августа

Подача тезисов и статей

До 15 сентября

Бронирование гостиницы



В ПРОГРАММЕ

- Научно-практические конференции и семинары
- Выездная программа: образцовая квартира для людей с ограниченными возможностями
- Международная выставка реабилитационной техники «Человек и его здоровье»
- Дискуссионная площадка по различным аспектам травматологии и ортопедии
- Ярмарка-выставка «Трудовой потенциал инвалидов»

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Правительство Санкт-Петербурга
- Правительство Ленинградской области
- Законодательное собрание Санкт-Петербурга
- Законодательное собрание Ленинградской области
- Всероссийская Гильдия протезистов-ортопедов
- МОО «Человек и его здоровье»

КОНТАКТЫ

Тел./факс: +7 (812) 380 31 53,
+7 (812) 380 31 54, +7 (812) 380 31 55

www.congress-ph.ru, ph@peterlink.ru

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ УЧЕНЫХ И ПРАКТИКОВ, ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ, ИНЖЕНЕРОВ, ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ, СОЦИАЛЬНЫХ РАБОТНИКОВ, ЭКСПЕРТОВ МСЭ, ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ТСР



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»

Патогенетическое и клиническое значение тизанидина в терапии анкилозирующего спондилита

В.В. Бадюкин

Адрес для переписки: Владимир Васильевич Бадюкин, vbadokin@yandex.ru

Анкилозирующий спондилит является основной нозологической формой серонегативных спондилоартритов, характеризуется хроническим прогрессирующим течением и ранней инвалидизацией больных. В обзоре представлены современные подходы к диагностике и лечению этого заболевания. На примере тизанидина показана роль миорелаксантов в уменьшении выраженности ригидности, снижении мышечного гипертонуса, купировании болевого синдрома.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, миорелаксанты, тизанидин

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) является основной формой воспалительных заболеваний позвоночника и занимает господствующее положение среди других спондилоартритов. АС характеризуется хроническим прогрес-

сирующим течением и приводит к анкилозированиям илеосакральных и межпозвоноковых суставов, обызвествлению спинальных связок и ограничению подвижности позвоночника, как следствие, происходит ранняя инвалидизация больных.

Спектр патологических изменений при АС не ограничивается только заинтересованностью осевого скелета. Для АС характерны артриты периферических суставов (асимметричный олигоартрит), прежде всего тазобедренных, коленных, голеностопных и плечевых суставов, что наблюдается у каждого третьего больного. Одно из наиболее типичных проявлений всех спондилоартритов – энтезиты – обнаруживается у 25–40% больных АС, при этом чаще всего в патологический процесс вовлекаются ахиллово сухожилие, плантарная фасция, соединение рукоятки с телом грудины, лобковый симфиз, область прикрепления связок к остистым отросткам, вертелы бедренной кости, надколенники, ключицы и пяточные кости (место прикрепления ахиллова сухожилия



и подошвенного апоневроза) [1]. Нередко встречается остеопороз позвоночника, который приводит к его переломам у больных молодого возраста [2]. Системные проявления характеризуются поражением сердца (аортит, формирование органических пороков сердца (в 1–10% случаев), нарушение ритма и сердечной проводимости, а также относительно высокий риск развития атеросклероза венечных и других сосудов), легких (рестриктивная и обструктивная дыхательная недостаточность, апикальный фиброз легких), почек (IgA-нефропатия, AA-амилоидоз), глаз (у 25–30% больных развивается острый передний увеит с острой болью, снижением остроты зрения, последующим формированием синехий и глаукомы) [3]. АС обычно начинается в молодом возрасте, а его развитие после 45 лет наблюдается крайне редко. Средний возраст дебюта этой болезни приходится на 24 года [4]. Это заболевание чаще встречается у мужчин. Считается, что хотя АС нередко страдают и женщины, но у них заболевание обычно протекает более доброкачественно и не приводит к выраженной деформации позвоночника. Некоторые авторы, напротив, не находят существенного различия в клинических проявлениях и течении этого заболевания в зависимости от половой принадлежности больных. Если учитывать все случаи АС, включая его латентное течение, то соотношение мужчин и женщин составляет 2:1 или 3:1. Распространенность АС ассоциируется с частотой встречаемости антигена HLA-B27 среди населения и варьирует в широких пределах – от 0,15% в Финляндии до 1,4% в Норвегии. В некоторых регионах этот показатель еще выше (2,5% среди взрослого населения эскимосов Аляски), но в среднем составляет 1:200 взрослого населения, или 0,05% [5]. Рассматривая различные аспекты диагностики и лечения спондилоартритов, в первую очередь следует отметить их позднюю вы-

являемость, что затрудняет своевременное проведение адекватной патогенетической терапии. Согласно данным зарубежных авторов, достоверный диагноз АС устанавливается у мужчин в среднем через 8,4 года, а у женщин – только через 9,8 года после появления первых симптомов заболевания [4]. Отечественными исследователями получены аналогичные показатели [6]. Поздняя диагностика АС обусловлена низким уровнем осведомленности врачей первичного звена об особенностях клинических проявлений и клинической гетерогенности АС и других спондилоартритов. Первостепенное значение в диагностике АС имеют общепринятые диагностические критерии, но должны учитываться и другие характерные проявления. При диагностировании АС следует иметь в виду такие факторы, как возможность его субклинического течения, постепенное начало заболевания у лиц молодого возраста, высокая заболеваемость мужчин, асимметричный моно- или олигоартрит средних и крупных суставов нижних конечностей, болезненность при пальпации пояснично-крестцовых суставов, ощущение скованности в пояснице, ранние признаки двустороннего сакроилеита (рентгенографические или по данным магнитно-резонансной томографии). Неправильная диагностика во многом связана с поздним появлением характерных рентгенологических изменений в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике и с трудностями в их интерпретации. Кроме того, зачастую неправильно интерпретируются симптоматика опорно-двигательного аппарата или системные проявления, а также воспалительная боль в позвоночнике – один из наиболее информативных симптомокомплексов этого заболевания. С введением магнитно-резонансной томографии появилась возможность ранней диагностики АС, до появления его рентгенологических

стигматов, и прежде всего сакроилеита.

Для заболеваний группы спондилоартритов характерны общность морфологических изменений, ассоциация с HLA-B27 и схожесть ответа на лекарственные препараты. Так, при всех спондилоартритах наблюдается более высокая эффективность локальной терапии глюкокортикостероидами по сравнению с системным применением и низкая эффективность пульс-терапии сверхвысокими дозами метилпреднизолона. При АС отмечается неэффективность метотрексата, как и других иммунодепрессантов, лишь при псориатическом артрите наблюдается симптоматический эффект метотрексата без его активного влияния на рентгенологическое прогрессирование артрита и спондилита.

Чем объясняются вышеприведенные особенности? Прежде всего они связаны с заинтересованностью энтезисов. В настоящее время энтезис рассматривается как самостоятельный орган с особенностями патоморфологии и иммунологии и высокой метаболической активностью. При АС, как и при других спондилоартритах, первичным и основным плацдармом патологического процесса являются энтезисы и кость с развитием энтезита и остита, а синовит рассматривается как следствие распространения патологического процесса на синовиальную оболочку, то есть является вторичным по отношению к пораженным энтезисам [7]. Показано, что уже на ранней стадии развития энтезита имеются макрофагальные и воспалительные инфильтраты с большим количеством Т-лимфоцитов, которые локализируются в близлежащем волокнистом хряще и, в меньшей степени, в кости. При АС наблюдаются энтезиты как на периферии, так и в позвоночнике, причем кокситы и формирование синдесмофитов можно рассматривать как частный вариант распространенной энтезопатии.



Таблица. Значение ригидности и повышенного мышечного тонуса при АС

Характеристика/роль	Ригидность и гипертонус способствуют:
Ригидность – характерный признак воспалительных и, в меньшей степени, дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника	✓ деформации позвоночника
Интенсивность и длительность ригидности обычно соответствуют интенсивности болей в суставах и позвоночнике, подчеркивая их единый генез	✓ формированию «позы просителя» и «доскообразной» спины
Между болью и ригидностью имеется тесная взаимосвязь и взаимообусловленность	✓ нарушению статики, изменению походки
Скованность оказывает значимое влияние на функциональное состояние опорно-двигательного аппарата	✓ формированию сгибательных контрактур тазобедренного и других суставов
Динамика ригидности позволяет судить об эффективности проводимой терапии	✓ ограничению подвижности позвоночника и уменьшению объема активных движений
Повышение мышечного тонуса рассматривается как один из факторов риска быстрого прогрессирования заболевания и его неблагоприятного прогноза	✓ ранней инвалидизации пациентов

Особенности патоморфологических изменений при АС определяют ответ больных на лекарственные препараты. Можно сказать, что при этом заболевании отсутствуют базисные противовоспалительные препараты, за исключением сульфасалазина, который оказывает слабовыраженное положительное действие на артрит периферических суставов, но не на воспалительный процесс в позвоночнике. В этой связи особенно большое значение приобретают симптоматические средства, прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП при АС не только уменьшают боль в позвоночнике и суставах и снижают воспалительную активность, но и тормозят рентгенологическое прогрессирование в осевом скелете [8, 9]. В проспективном исследовании изучалось влияние длительной терапии НПВП на динамику рентгенологических изменений у 215 больных, которые принима-

ли целекоксиб по 200 мг/сут в течение 52 недель. Оказалось, что у больных, принимавших целекоксиб регулярно, рентгенологическая динамика в позвоночнике была выражена в 4 раза меньше по сравнению с группой больных, принимающих НПВП по своему усмотрению. В другом исследовании у 150 больных АС рентгенологическое прогрессирование (по индексу mSASSS – modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) оказалось почти в 4 раза меньше в группе непрерывного приема НПВП по сравнению с группой приема НПВП по требованию, при этом препарат принимали 2 года. Эти данные представляют большой интерес и позволяют рассматривать НПВП как средства патогенетического действия при АС, но не при ревматоидном артрите или каких-либо других заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

АС характеризуется выраженной гетерогенностью и мно-

гообразием течения. Однако в клинической картине доминируют два основных проявления – боль воспалительного типа и ригидность. Согласно критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society – Международное общество по спондилоартритам), боль воспалительного типа в спине характеризуется постепенным началом, развитием до 40-летнего возраста, уменьшением после физической нагрузки, отсутствием улучшения в покое и болями в ночные часы [10]. Динамика воспалительной боли в позвоночнике является одним из критериев ответа на проводимую терапию и критерием ремиссии этого заболевания.

Причинами болевого синдрома при АС являются воспалительные изменения в периферических, корневых и крестцово-подвздошных суставах, а также в межпозвонковых суставах, телах позвонков, связках позвоночника, межпозвонковых дисках (дисцит). Как известно, все структуры позвоночного столба, за исключением костной ткани, содержат нервные окончания. Свободные нервные окончания, выполняющие функцию болевых рецепторов, выявлены в капсулах межпозвонковых суставов, задней продольной и межкостистой связках, перистоте позвонков, стенках артериол и вен, сосудах паравертебральных мышц, наружной трети фиброзного кольца межпозвоночных дисков. Деформация позвоночника при АС приводит к сдавлению и, как следствие, к болям [5].

Дорсалгии при этом заболевании могут быть проявлением вертеброгенного корешкового синдрома (радикулопатия) или рефлекторных болевых синдромов. Возможны и другие причины развития дорсалгии при АС, например спондилолистез, остеопороз или несостоятельность структур, обеспечивающих вертикальное положение тела. Причинами стеноза позвоночного канала при АС могут быть задние остеофиты, грыжи межпозвонковых дисков,



вторичный артроз межпозвоночных (фасеточных) суставов, явления спондилеза.

Не меньшее значение, чем боль, имеет и такое клиническое проявление АС, как ригидность (скованность). В начале заболевания этот симптом определяется только в пояснице, а в дальнейшем распространяется на весь осевой скелет. Ригидность обычно наблюдается в ранние утренние часы, но у некоторых больных с высокой активностью воспалительного процесса она сохраняется на протяжении всего дня. Наличие воспалительного процесса в позвоночнике вызывает рефлекторное напряжение мышц спины, что, в свою очередь, приводит к изменению осанки и деформации позвоночника (нивелируется физиологический лордоз в поясничном отделе позвоночника, подчеркивается кифоз грудного отдела и развивается гиперлордоз шейного отдела). В далеко зашедших случаях формируется характерная для больных АС «поза просителя», определяются положительный симптом Форестье, высокие значения теста Томайера и значительные нарушения функциональной способности позвоночника. Деформация позвоночника поддерживается не только структурными изменениями в суставах позвоночника, его связках и непосредственно в телах позвонков, но и гипертонусом мышц спины.

Выраженность и длительность ригидности адекватно отражают активность воспалительного процесса при АС, причем в большей степени, чем такие общепринятые лабораторные тесты, как СОЭ и С-реактивный белок, а ее динамика, как и динамика боли, имеет большое значение в оценке эффективности проводимой терапии. Анализ этих двух основных симптомов важен для оценки воспалительной активности АС, так как при этом заболевании нет адекватных лабораторных тестов ее определения, а значения реактантов острой фазы далеко не

всегда совпадают с выраженностью тканевых изменений. В настоящее время основным инструментом для оценки активности АС принят индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), в который включено 6 пунктов, 5 из них касаются выраженности боли, а также выраженности и продолжительности утренней ригидности. Интенсивность и длительность ригидности обычно соответствуют интенсивности болей в суставах и позвоночнике, подчеркивая их единый генез.

При АС нередко имеют место рефлекторные (мышечно-тонические) синдромы, которые обусловлены раздражением рецепторов в ответ на изменения в дисках, связках и суставах позвоночника. Импульсы от рецепторов достигают двигательных нейронов спинного мозга, что сопровождается повышением тонуса соответствующих мышц. Одним из симптомов такой дисфункции является симптом «вожжей», обусловленный спазмом длинных мышц спины. Спазмированные мышцы приводят к ограничению подвижности определенного сегмента позвоночника, а также становятся вторичным источником боли, запуская порочный круг «боль – мышечный спазм – боль» и способствуя формированию миофасциального синдрома. Следует отметить, что в генезе развития контрактур и фиброза мышц также принимает участие гипертонус поперечно-полосатой мускулатуры. Некоторые авторы рассматривают повышение мышечного тонуса как один из факторов риска быстрого прогрессирования функциональной недостаточности позвоночника при этом заболевании. О значении мышечно-тонического компонента при АС свидетельствуют хорошие результаты эпидуральной анестезии, которая приводит к существенному увеличению объема движений в позвоночнике даже у безнадежных в функциональном отношении больных. Подчеркнем: выраженная и дли-

тельная ригидность рассматривается как фактор риска неблагоприятного течения АС, а также как фактор, способствующий хронизации боли. Значение ригидности и повышенного мышечного тонуса при АС и взаимосвязь этих симптомов с болевым синдромом показаны в таблице.

Для купирования ригидности или существенного уменьшения ее интенсивности и длительности используют миорелаксанты. Кроме того, они снижают мышечный гипертонус и уменьшают тоническое напряжение мышц, что способствует уменьшению боли и увеличению объема движений в суставах и позвоночнике. У больных АС наблюдает-

NB

Терапевтические эффекты тизанидина

- ✓ Уменьшает продолжительность и выраженность утренней скованности
- ✓ Уменьшает рефлекторный мышечный спазм, гипертонус и спастичность
- ✓ Не оказывает отрицательного влияния на мышечную силу
- ✓ Увеличивает объем движений
- ✓ Предотвращает необратимые деформации костно-суставного аппарата и развитие контрактур при раннем назначении
- ✓ Повышает повседневную активность больных и улучшает качество их жизни
- ✓ Оказывает отчетливое анальгезирующее действие
- ✓ Потенцирует противовоспалительную и анальгетическую активность НПВП
- ✓ Уменьшает суточную потребность в НПВП и анальгетиках
- ✓ Улучшает переносимость НПВП и анальгетиков
- ✓ Снижает выраженность симптомов вегетативной дисфункции
- ✓ Оказывает легкое седативное действие и способствует нормализации сна
- ✓ Обладает гастропротективными свойствами



ся и рефлекторное напряжение мышц, которое, в свою очередь, еще в большей мере способствует ограничению подвижности позвоночника, вызванного прежде всего структурными изменениями. В этих случаях применение миорелаксантов увеличивает амплитуду движений в позвоночнике и периферических суставах, что и делает их назначение целесообразным. Отметим, что рефлекторное напряжение мышц создает неблагоприятные условия для кровоснабжения тканей, что способствует усугублению метаболических расстройств.

Особое место среди миорелаксантов занимает тизанидин – эффективный препарат для лечения мышечно-тонических синдромов и миофасциального болевого синдрома, спастичности различного генеза [11]. Тизанидин относится к миорелаксантам центрального действия и является агонистом α_2 -адренергических рецепторов. Препарат реализует свой эффект на спинальном и супраспинальном уровнях. Тизанидин снижает мышечный тонус за счет стимулирующего действия на моноаминергетические ядра ствола головного мозга. Это приводит к угнетению полисинаптических рефлексов спинного мозга, ответственных за гипертонус мышц, и подавлению передачи возбуждения через них, что вызывает снижение повышенного тонуса сгибательной и разгибательной мускулатуры и уменьшение болезненных мышечных спазмов [12].

Особенностью этого препарата является сочетание миорелаксирующего и анальгетического эффектов, при этом уменьшение выраженности боли обусловлено не только расслаблением мышц, но и непосредственным центральным анальгетическим действием [13]. Предполагают, что в его основе лежит не прямое антиноцицептивное действие, осуществляемое через неопиоидную нейрональную систему. Привыкания к анальгетическому действию препарата при длительном применении не разви-

вается. Тизанидин также обладает противовоспалительной активностью и потенцирует действие НПВП [14].

Тизанидин применяется внутрь по 2–4 мг. Суточная доза подбирается индивидуально, при этом всегда следует начинать лечение с небольших доз. При АС, как правило, применяется не больше 4 мг/сут. При выраженной утренней скованности целесообразно назначение дополнительно 2 или 4 мг на ночь. Более яркий терапевтический эффект наблюдается при одновременном назначении миорелаксантов с НПВП, тем более что такая сочетанная терапия снижает риск развития нежелательных явлений на фоне приема НПВП. Возраст и пол больных, а также прием пищи не влияют на фармакокинетику тизанидина.

Тизанидин снижает мышечный тонус, уменьшая лишь его тонический компонент, что способствует сохранению, а в ряде случаев и повышению мышечной силы. Это выгодно отличает его от толперизона и баклофена, которые не обладают этими свойствами. Благодаря такой особенности и отчетливому обезболивающему действию тизанидин повышает повседневную активность больных и улучшает качество их жизни. При внезапной отмене препарата может произойти некоторое усиление мышечного тонуса, следовательно, необходима постепенная отмена. Синдром «рикошета» наблюдается и при быстрой отмене некоторых других миорелаксантов.

Интересным представляется гастропротективное действие тизанидина, что связано с его адренергической активностью [15]. Это тем более важно, что больные АС практически постоянно принимают НПВП и у них часто развивается медикаментозная гастропатия и энтеропатия, повышение артериального давления и другая кардиальная симптоматика, гастро- и нефротоксичность. Установлено, что тизанидин улучшает переносимость

НПВП, в частности диклофенака, и усиливает их обезболивающее действие. Применение пироксикама, дифлунизала и диклофенака в комбинации с тизанидином (4 мг/сут), назначавшихся в течение 10–12 дней, показало значительное уменьшение боли и улучшение подвижности позвоночника в группе приема диклофенака и тизанидина. При этом показатели опросника Освестри, рекомендованного ВОЗ для больных с болями в спине, улучшились на 25%, а выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уменьшилась с 56 до 34 мм. Переносимость диклофенака и тизанидина при их сочетанном применении была хорошей [16]. Доказательства гастропротективного действия тизанидина получены и в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании, в котором участвовали 405 больных. Гастропатия была выявлена у 12% пациентов, получавших комбинацию диклофенака и тизанидина, а в группе больных, которые принимали диклофенак и плацебо, – у 32% [17]. В многоцентровом двойном слепом исследовании у пациентов с болью в нижней части спины комбинация тизанидина с ибупрофеном достоверно превосходила по эффективности комбинацию плацебо с ибупрофеном и монотерапию ибупрофеном [18]. Тизанидин в малых дозах редко приводит к нежелательным реакциям. Помимо сонливости, заторможенности и снижения концентрации внимания, может наблюдаться головокружение, сонливость, сухость во рту, повышенная утомляемость, явления кишечной диспепсии и крайне редко – повышение печеночных аминотрансфераз. На фоне приема тизанидина возможно умеренное снижение артериального давления, к тому же препарат способен потенцировать гипотензивные препараты. Снижение артериального давления наблюдается и у больных, принимающих одновременно с тизанидином ингибиторы СYP1A, например



ципрофлоксацин. Возможны расстройства сна, бессонница, брадикардия, нарушения ритма сердца, удлинение интервала QT. Но в целом препарат характеризуется хорошей переносимостью как при краткосрочном, так и при длительном применении, а имеющие место нежелательные явления носят преходящий характер и не

приводят к его отмене. В отличие от других миорелаксантов тизанидин не вызывает мышечной слабости, что является его большим преимуществом, и в целом обладает лучшей переносимостью [14]. Таким образом, назначение тизанидина при АС способствует быстрому регрессу боли и ригидности как в позвоночнике, так

и в периферических суставах, улучшению подвижности позвоночника, существенному снижению вероятности развития контрактур и мышечных атрофий. Снижение рефлекторного мышечного напряжения улучшает двигательные функции и облегчает проведение реабилитационных мероприятий. ☺

Литература

1. Maksymowych W.P., Mallon C., Morrow S. et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 6. P. 948–953.
2. Van der Weijden M.A., Claushuis T.A., Nazari T. et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review // Clin. Rheumatol. 2012. Vol. 31. № 11. P. 1529–1535.
3. Van der Horst-Bruinsma I.E., Nurmohamed M.T. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2012. Vol. 4. № 6. P. 413–422.
4. Kahn M.A. Ankylosing spondylitis: the facts. Oxford medical publications, 2002.
5. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al. Ankylosing spondylitis: an overview // Ann. Rheum. Dis. 2002. Vol. 61. Suppl. 3. P. iii8–iii18.
6. Дубинина Т.В. Воспалительная боль в спине и диагностика спондилоартритов в клинической практике: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2011.
7. McGonagle D., Khan M.A., Marzo-Ortega H. et al. Enthesitis in spondyloarthropathy // Curr. Opin. Rheumatol. 1999. Vol. 11. № 4. P. 244–250.
8. Wanders A., Heijde Dv., Landewé R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.
9. Van der Heijde D., Baraf H.S., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 4. P. 1205–1215.
10. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 6. P. 777–783.
11. Coward D.M. Tizanidine: neuropharmacology and mechanism of action // Neurology. 1994. Vol. 44. № 11. Suppl. 9. P. S6–S10.
12. Данилов А.Б. Возможности применения тизанидина (Сирдалуда) в клинической практике. Обзор литературы // РМЖ. 2009. № 20. С. 1370–1375.
13. Широков Е.А. Синдром повышенного мышечного тонуса в практике невролога и его лечение Сирдалудом // РМЖ. 2005. № 22. С. 1466–1468.
14. Ушкалова Е.А. Миорелаксант центрального действия тизанидин в клинической практике // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 8. С. 681–683.
15. Emre M. The gastroprotective effects of tizanidine: an overview // Curr. Ther. Res. 1998. Vol. 59. № 1. P. 2–12.
16. Насонова В.А. Боль в нижней части спины – большая медицинская и социальная проблема, методы лечения // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 8. С. 536–541.
17. Sirdalud Ternelin Asia-Pacific Study Group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasms // Curr. Ther. Res. 1998. Vol. 59. № 1. P. 13–22.

Pathogenetic and clinical significance of tizanidine in the treatment of ankylosing spondylitis

V.V. Badokin

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education'

Contact person: Vladimir Vasilyevich Badokin, vbadokin@yandex.ru

Ankylosing spondylitis is the main form of nosology of seronegative spondyloarthritis, characterized by a chronic progressive course and early disability of patients. This review presents the current approaches to diagnosis and treatment of this disease. By the example of tizanidine is shown role of muscle relaxants in reducing the severity of rigidity, reducing muscle hypertonus, relieving pain.

Key words: ankylosing spondylitis, muscle relaxants, tizanidine



Хумира – 10 лет в мире, 5 лет в России: жизнь коротка, искусство вечно

Обсуждению итогов пятилетнего опыта применения в России таргетной терапии ингибитором ФНО-альфа Хумира® (адалimumаб) при ревматоидном артрите был посвящен симпозиум, прошедший во время VI съезда ревматологов России (Москва, 15 мая 2013 г.). Эксперты акцентировали свое внимание на вопросах эффективности терапии препаратом Хумира® в отношении купирования проявлений ревматоидного артрита, предотвращения структурных поражений суставов, поддержания длительной ремиссии заболевания, а также безопасности препарата.

Во всякой болезни не терять присутствия духа

Проблема ревматоидного артрита существует на протяжении тысячелетий. Как отметил в начале выступления академик РАМН Вадим Иванович МАЗУРОВ (д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ГОУ ДПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург), еще за 500 лет до Рождества Христова в одном из первых трудов по медицине были описаны принципы терапии хронических полиартритов с использованием растительных средств, а личный врач императора Константина IX Michael Psellus в «Хронографии» дал описание рецидивирующего полиартрита с тяжелыми контрактурами и деформацией кистей, которые он наблюдал у своего пациента¹.

Однако о научном изучении ревматических заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе и ревматоидного артрита, можно говорить лишь начиная с XIX века. Тогда благодаря достижениям в области биологии и медицины, а также созданию аспирина была разработана схема лекарственной терапии, направленная на уменьшение выраженности симптомов при ревматоидном артрите.

В 50–70-х гг. XX века началось клиническое применение преднизолона, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), пенициллина, был выделен первый генетический маркер ревматоидного артрита. В 1980–90-х гг. одобрены к применению при ревматоидном артрите препараты



Академик РАМН В.И. Мазуров

золота, метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин, лефлуномид. В конце прошлого века был выработан более «агрессивный» подход к лечению ревматоидного артрита, предполагающий нарастание дозы базисных средств и использование комбинированной терапии; тогда же были одобрены первые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Начало XXI века ознаменовалось применением селективных НПВП при остеоартрозе и ревматоидном артрите, а также введением в клиническую практику адалимумаба (одобрен Управлением по контро-



Сателлитный симпозиум компании “AbbVie”

лю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA) в 2002 г., а в 2007 г. – и в России) и других ГИБП.

Адалimumаб (Хумира®) – рекомбинантные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), полностью идентичные человеческим. Технология производства моноклональных антител постоянно совершенствуется прежде всего в целях снижения иммуногенности – мышинные моноклональные антитела, химерные (константная часть мышинных антител замещена соответствующей константной областью иммуноглобулина человека, в своей структуре имеют более 65% человеческого иммуноглобулина), гуманизированные (до 95% состоят из человеческого иммуноглобулина) и, наконец, созданные при помощи трансгенной технологии, получившей название «фаговый дисплей», полностью идентичные человеческим моноклональными антителами. Таким образом, адалimumаб является представителем последнего поколения генно-инженерных моноклональных антител, чем обусловлена не только высокая эффективность, но и благоприятный профиль безопасности препарата.

Новые возможности, открывшиеся в лечении ревматоидного артрита, определили и новые терапевтические цели. Сегодня применяется стратегия «Лечение до достижения цели» (англ. Treat to Target, T2T). Первичной терапевтической целью является состояние клинической ремиссии. При длительном течении заболевания альтернативной целью может быть достижение его низкой активности. В любом случае, как подчеркнул докладчик, мы должны обеспечить пациенту максимально продолжительное сохранение высокого качества жизни, связанного с состоянием его здоровья, путем контроля симптомов, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функционирования и социальных возможностей пациента².

На фоне терапии препаратами, относящимися к классу антагонистов ФНО-альфа, уменьшается выраженность проявлений заболевания, замедляется структурное поражение суставов, удается достичь ремиссии. Доказано, что в наибольшей степени этому способствует комбинированная терапия

На фоне терапии антагонистами ФНО-альфа уменьшается выраженность проявлений ревматоидного артрита, замедляется структурное поражение суставов, удается достичь ремиссии. В наибольшей степени этому способствует комбинированная терапия ГИБП совместно с метотрексатом.

ГИБП совместно с метотрексатом. Так, в исследовании PREMIER через 2 года терапии ремиссии – уровня DAS28 < 2,6 (на основании интегрального индекса активности заболевания при оценке 28 суставов – DAS28) – достигли 25% пациентов в группе приема метотрексата и 49% пациентов в группе комбинированной терапии «адалimumаб + метотрексат»³. Близкие результаты получены в ходе исследования OPTIMA (Optimizing Treatment in Rheumatoid Arthritis): после 26 недель лечения 47% пациентов, получавших комбинированную терапию «адалimumаб + метотрексат», достигли низкой активности болезни (DAS28 < 3,2) в сравнении с 26% пациентов на монотерапии метотрексатом⁴.

Чрезвычайно важно, что биологическая терапия в сочетании с метотрексатом обеспечивает длительное поддержание достигнутого эффекта. В ходе продленной фазы исследования PREMIER установлено, что 71% пациентов с ранним среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом, достигших клинической ремиссии на комбинации «адалimumаб + метотрексат», поддерживали это состояние в течение 8 лет (оценка по шкале DAS28 < 2,6)⁵. Результаты открытого продленного периода исследования DE019 показали: почти 60% пациентов с длительно текущим среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом и неадекватным ответом на лечение метотрексатом, достигших ремиссии к концу первого года исследования на комбинации «адалиму-

¹ Aceves-Avila F.J., Medina F., Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal // J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. № 4. P. 751–757.

² Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 4. P. 631–637.

³ Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 1. P. 26–37.

⁴ Smolen J.S., Fleischmann R., Guérette B. et al. Adalimumab plus methotrexate vs. methotrexate monotherapy for early rheumatoid arthritis: 26-week results (first phase) from the 78-week OPTIMA study // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. Suppl. 3. P. 102.

⁵ Breedveld F.C., Keystone E., van der Heijde D. et al. Combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes than with either monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: 8-year results of an open-label extension of a phase 3 trial // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. Suppl. 10. Abstr. 1231 and poster.

ревматология



маб + метотрексат», поддерживали ремиссию в течение последующих 10 лет⁶.

Однако лечение пациентов с ревматоидным артритом – это не только контроль заболевания и его симптомов. Огромное значение имеет подавление прогрессирования процесса поражения суставов, подтверждаемое рентгенографически, а также улучшение физических функций. И в отношении этих параметров эффективности лечения комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом имеет преимущества по сравнению с монотерапией метотрексатом у пациентов как с ранним, так и с длительно текущим ревматоидным артритом, что было показано в целом ряде исследований и подтверждено результатами долгосрочных исследований PREMIER и DE019. После 8 лет терапии адалимумабом в комбинации с метотрексатом почти у половины пациентов в исследовании PREMIER не наблюдалось припухших (52,5%) или болезненных (47,9%) суставов⁵. Среднее изменение показателя mTSS (общая оценка по модифицированной шкале Шарпа) через 2 года в рамках слепого периода составила 1,9 на комбинации адалимумаба и метотрексата в сравнении с 10,4 на монотерапии метотрексатом, динамика числа эрозий по сравнению с началом исследования – 1,0 и 6,4, динамика сужения суставной щели – 0,9 и 4,0 соответственно ($p = 0,001$ для всех показателей). У 61% пациентов в группе комбинированной терапии не наблюдалось дальнейшего рентгенологического прогрессирования заболевания (определяемого как изменение по шкале mTSS не более 0,5) против 34% в группе монотерапии метотрексатом³. Через 8 лет терапии, после перевода всех пациентов на комбинацию «адалимумаб + метотрексат», 71% пациентов, получавших в двойном слепом периоде комбинацию «адалимумаб + метотрексат», сохраняли состояние ремиссии в сравнении с 58,4% пациентов, получавших ранее только метотрексат; рентгенологическое прогрессирование по индексу Шарпа составило 3,8 и 11,4 соответственно; число эрозий – 1,4 и 6,1, а сужение суставной щели – 2,4 и 5,2 у пациентов, изначально находившихся на комбинированной терапии, и у пациентов, получавших в первые 2 года монотерапию метотрексатом⁵.

После 10 лет терапии в исследовании DE019 среднее изменение по шкале mTSS у пациентов, изначально рандомизированных в группу препарата Хумира® 40 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом, составило 0,7 балла против 6,2 балла в группе пациентов, получавших монотерапию метотрексатом, а затем переведенных на комбинированную терапию ($p = 0,005$). Отсутствие рентгенологического прогрессирования заболевания отмечалось у 50,6% пациентов через 10 лет лечения препаратом Хумира® в сочетании с метотрексатом и у 39,0% пациентов, получавших в первый год терапии метотрексат в монорежиме, а затем переведенных на комбинированную терапию⁷.

Хотя длительная комбинированная терапия и позволяет добиться наилучших результатов, тем не менее существует возможность изменения тактики ведения пациентов – перевода их с комбинированной терапии «адалимумаб + метотрексат» на монотерапию метотрексатом после достижения ремиссии, что было показано в ходе исследования OPTIMA. Пациенты достигли низкой активности заболевания по шкале DAS28 на комбинации адалимумаба и метотрексата или на метотрексате в сочетании с плацебо после 26 недель. В дальнейшем пациенты, достигшие низкой активности заболевания на комбинации «адалимумаб + метотрексат», были рандомизированы в 2 группы: первая продолжила терапию адалимумабом в сочетании с метотрексатом в течение еще 52 недель, у второй группы был отменен адалимумаб и пациенты продолжали терапию метотрексатом в течение того же периода. Пациенты в обеих группах продемонстрировали хорошие клинические, рентгенологические и функциональные показатели: в группе терапии адалимумабом в сочетании с метотрексатом 77% достигли ACR70 (критерии Американской коллегии ревматологов для определения 70%-ного клинического улучшения), 86% – ремиссии по критериям DAS28 ($DAS \leq 2,6$) и 89% не имели рентгенологической прогрессии процесса. Сопоставимые результаты на 78-й неделе показали и пациенты, переведенные на монотерапию метотрексатом: 65% достигли ACR70, 66% – $DAS28 \leq 2,6$, а у 81% отмечено отсутствие рентгенологического прогрессирования поражения суставов⁸. Эти данные представляют весьма обнадеживающими, поскольку свидетельствуют о возможности отмены ГИБП после достижения ремиссии на комбинации ГИБП и метотрексата у части пациентов.

Отметим, что при сравнении результатов в группах пациентов, которые получали терапию «адалимумаб + метотрексат» и «метотрексат + плацебо» в течение всего исследования (78 недель), оказалось: несколько более высокие результаты продемонстрировали пациенты, находившиеся в группе комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом, чем пациенты из группы приема метотрексата и плацебо: 77 и 60% с показателем ACR70 ($p = 0,006$); 86 и 68% с показателем $DAS28 < 2,6$ ($p = 0,002$), 89 и 76% без рентгенологического прогрессирования заболевания ($p = 0,008$) соответственно⁹.

«Таким образом, мы имеем все основания говорить о том, что сегодня у нас в руках есть инструменты, позволяющие получать более высокий эффект от проводимой терапии как при раннем, так и при длительном текущем ревматоидном артрите. Лозунг «Бороться и искать, найти и не сдаваться» еще долгое время будет актуальным, побуждая нас к действию», – отметил академик РАМН В.И. Мазуров, завершая выступление.



Сателлитный симпозиум компании “AbbVie”

**Для сильных болезней нужны и средства
самые сильные, точно применимые**

Известно, что в формировании основных проявлений ревматоидного артрита ключевую роль играет ФНО-альфа, и большинство ГИБП направлены на поражение именно этой мишени. Как подчеркнула профессор Наталья Владимировна ЧИЧАСОВА (д.м.н., кафедра ревматологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»), полностью идентичное человеческому моноклональное антитело адалимумаб (Хумира®) способствует решению главной стратегической задачи в лечении ревматоидного артрита – связать ФНО-альфа и предотвратить взаимодействие этого цитокина с его главными рецепторами – p55 и p75. Благодаря точному попаданию в мишень адалимумаб позволяет добиться ключевых эффектов при многих ревматических заболеваниях: подавления синовиального воспаления, замедления деструкции костей и суставов, обратного развития внесуставных проявлений заболевания, восстановления физических функций, устойчивого эффекта в течение многих лет. Однако успех терапии возможен лишь при условии применения стратегии «Лечение до достижения цели» (Т2Т) и высокой приверженности пациента лечению.

В 2012 г. стартовала международная программа T2T Connect, призванная помочь врачу в формировании у пациента четко осознанной, постоянной мотивации к лечению. Сейчас в России при поддержке компании “AbbVie” проходит II фаза этой международной наставнической программы. Что важно знать и понимать врачу и пациенту, чтобы добиться реализации принципов Т2Т применительно к лечению ревматоидного артрита?

Степень соблюдения пациентом режима биологической терапии при ревматоидном артрите невы-



Профессор Н.В. Чичасова

сока, более того, она ниже, чем при других ревматических заболеваниях. Так, по оценке M.S. Heiberg и соавт., частота соблюдения режима курсового лечения ингибиторами ФНО-альфа в течение 12 месяцев (оценена методом Каплана – Мейера) при анкилозирующем спондилите составила 77,5%, псориатическом артрите – 77,3% и ревматоидном артрите – 65,4%, при этом риск прекращения терапии при ревматоидном артрите был на 24% выше, чем при псориатическом артрите, и на 34% выше, чем при анкилозирующем спондилите¹⁰. По данным K. Pavelka и соавт., частота соблюдения режима терапии ингибиторами ФНО-альфа в течение 1 года составила 84 и 78% при анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите соответственно. Через три года терапии этот показатель упал до 72% при анкилозирующем спондилите и 49% при ревматоидном артрите¹¹. Прямую зависимость между

⁶ Keystone E.C., van der Heijde D., Weinblatt M.E. et al. Effective disease control following up to 10 years of treatment with adalimumab in patients with long-standing rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: final 10-year results of the DE019 trial // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. Suppl. 3. P. 513. Abstr. SAT0127.

⁷ Keystone E., van der Heijde D., Weinblatt M.E. et al. Initial combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes in patients with advanced rheumatoid arthritis: analysis of the final 10-year results of an open-label extension of a phase 3 trial // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. Suppl. 10. Abstr. 2228 and poster.

⁸ Kavanaugh A.E.P., Fleischmann R., van Vollenhoven R.F. et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: Results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. Suppl. 10. Abstr. 1699.

⁹ Smolen J.S., Fleischmann R., Emery P. et al. The OPTIMA study of methotrexate and adalimumab: 78-week outcomes in early rheumatoid arthritis patients based on achieving a low DAS28 target after 26 weeks // EULAR 2011, London, UK. Abstr. THU0243.

¹⁰ Heiberg M.S., Koldingsnes W., Mikkelsen K. et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor a drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Results from a longitudinal, observational, multicenter study // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 2. P. 234–240.

¹¹ Pavelka K., Forejtová S., Stolfa J. et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA // Clin. Exp. Rheumatol. 2009. Vol. 27. № 6. P. 958–963.

Ревматология



В 2012 г. стартовала международная программа T2T Connect, призванная помочь врачу в формировании у пациента четко осознанной, постоянной мотивации к лечению. Сейчас в России при поддержке компании “AbbVie” проходит II фаза этой наставнической программы.

длительностью терапии и соблюдением пациентами режима терапии установили V. Pascual-Ramos и соавт., изучив когорту из 75 пациентов с ранним ревматоидным артритом, получавших в течение двух лет биологическую терапию и/или глюкокортикостероиды. Несоблюдение режима терапии отмечалось в случае неприема пациентом биологического или стероидного препарата в течение 7 дней подряд (или пропуска одной еженедельной дозы метотрексата). Оценка соблюдения пациентами режима терапии проводилась во время визита к врачу 1 раз в 2 месяца (всего 13 визитов). В течение 2 месяцев режим терапии соблюдали 98% пациентов с ранним ревматоидным артритом, а через 2 года – всего 34%¹².

Профессор Н.В. Чичасова особо подчеркнула, что соблюдение пациентом режима лечения не зависит напрямую от эффективности терапии. Свидетельство тому – парадоксальные, на первый взгляд, данные о том, что соблюдение режима терапии пациентами, получающими комбинацию ГИБП и базисных препаратов, ниже, чем у пациентов, находящихся на монотерапии, что идет вразрез с данными о сравнительной эффективности этих двух видов терапии¹³. В этой связи исключительно важно объяснять пациентам, что сохранение схемы лечения в виде комбинации – это шанс не полу-

чить обострение и не столкнуться с вторичной неэффективностью ГИБП. У больных ревматоидным артритом, не соблюдающих режим терапии, частота обострений более чем в 3 раза выше по сравнению с комплаентными пациентами¹⁴. В то же время у пациентов, соблюдающих режим терапии, частота длительной ремиссии в 2 раза выше, а время для ее достижения в 2 раза меньше, чем у некомплаентных пациентов¹².

В конечном итоге высокая приверженность лечению у пациентов с ревматоидным артритом в соответствии с принципами T2T способствует меньшей инвалидизации и сокращению расходов здравоохранения. Именно поэтому пациентов необходимо активно вовлекать в процесс лечения ревматоидного артрита. «Улучшение приверженности лечению – это достаточно серьезная работа. Думаю, многие врачи найдут, чему поучиться на наших конференциях, тренингах, проводимых в рамках международной программы наставничества T2T Connect. Главное – это налаживание коммуникативной связи между пациентом и врачом, обеспечение активного участия пациента в выработке тактики лечения. Согласно данным зарубежной литературы, при плохой связи между врачом и больным риск отсутствия приверженности выше на 20%, а тренинги врачей по навыкам общения приводят к увеличению приверженности пациентов в 1,5 раза», – прокомментировала профессор Н.В. Чичасова. Для повышения мотивации пациента к лечению и улучшения приверженности врачу необходимо решить следующие задачи:

- определять в каждом конкретном случае теоретические и практические барьеры, препятствующие достижению высокой комплаентности;
- разработать для конкретного пациента индивидуальную схему повышения приверженности;
- разработать и внедрить качественные образовательные программы для пациентов;
- проводить мониторинг приверженности пациента.

¹² Pascual-Ramos V., Contreras-Yáñez I., Villa A.R. et al. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and with disability // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 1. P. R26.

¹³ Grijalva C.G., Chung C.P., Arbogast P.G. et al. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis // Med. Care. 2007. Vol. 45. № 10. Suppl. 2. P. S66–S76.

¹⁴ Contreras-Yáñez I., Ponce De León S., Cabiedes J. et al. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs // Am. J. Med. Sci. 2010. Vol. 340. № 4. P. 282–290.

¹⁵ Карамеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 8. С. 22–28.

¹⁶ Vermeer M., Kuper H.H., Hoekstra M. et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. № 10. P. 2865–2872.

¹⁷ Emery P., Breedveld F., van der Heijde D. et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 3. P. 674–682.

¹⁸ Weinblatt M.E., Bathon J.M., Kremer J.M. et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2011. Vol. 63. № 3. P. 373–382.



Сателлитный симпозиум компании “AbbVie”

**Исцеление – это дело времени,
но иногда это также дело возможности**

Типичный больной ревматоидным артритом хотел бы сохранить функцию суставов, не иметь болезненных симптомов и деформации суставов, не принимать лекарств. «Сегодня мы не можем предложить нашим пациентам другой такой же эффективный метод лечения, как фармакотерапия, поэтому не принимать лекарств при ревматоидном артрите нельзя. Что касается других пожеланий, они целиком совпадают с нашим понятием ремиссии. Реально ли достичь полного контроля над заболеванием, то есть полной (клинико-рентгенологически-функциональной) ремиссии на фоне биологической терапии? Можем ли мы сократить количество принимаемых пациентом лекарств или даже отменить биологическую терапию и при этом сохранить состояние ремиссии? Попытаемся ответить на эти вопросы с помощью обзора данных ряда исследований», – так обозначил тему своего доклада заместитель директора ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, д.м.н., профессор Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ (Москва).

Докладчик представил результаты Российского национального исследования эффективности и безопасности лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии¹⁵. В открытом многоцентровом исследовании приняли участие 100 взрослых пациентов с исходным индексом DAS28-CPB $6,2 \pm 0,84$ балла, уровнем С-реактивного белка (СРБ) $37,1 \pm 34,7$ мг/л. Дизайн исследования предполагал два периода: 1) период лечения (в течение 24 недель терапия адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели), 2) наблюдательный период (в течение 70 дней после введения последней дозы адалимумаба). Через 2 недели терапии у 4% больных отмечалась низкая активность заболевания (DAS28-CPB $\leq 3,2$ балла); на 12-й неделе уже 22% пациентов достигли низкой активности ревматоидного артрита, а 14% – клинической ремиссии (DAS28-CPB $\leq 2,6$ балла); на 24-й неделе – 37 и 25% пациентов соответственно. Авторы пришли к выводу о высокой клинической эффективности адалимумаба у больных ревматоидным артритом с умеренной и высокой активностью болезни и с резистентностью к стандартной терапии при удовлетворительной безопасности биологической терапии.

Исследование – регистр DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study), в котором впервые в условиях реальной клинической практики применялся принцип T2T для достижения ремиссии у пациентов с ранним ревматоидным артритом (n = 534), продемонстрирова-



Профессор Д.Е. Каратеев

ло впечатляющие результаты: за 6 месяцев терапии 47% пациентов достигли ремиссии по показателю DAS28, 32% – по более строгим критериям ACR, а через 12 месяцев – 58 и 46% соответственно¹⁶.

Таким образом, как минимум для половины больных ревматоидным артритом достижение состояния ремиссии представляется вполне реалистичной задачей при условии правильного подбора терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. При этом, как показывают, в частности, данные исследования COMET (COmbination of Methotrexate and ETanercept in early rheumatoid arthritis), речь идет о достижении так называемой полной ремиссии, то есть клинической, функциональной и рентгенологической¹⁷.

Каковы возможности современной фармакотерапии в отношении поддержания ремиссии? Для ответа на этот вопрос было проведено несколько длительных исследований. Так, данные американского исследования, в котором 194 пациента с ранним и 217 пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом в течение 10 лет получали этанерцепт 25 мг 2 раза в неделю, свидетельствуют о длительности эффекта биологической терапии у значительного количества пациентов: клиническая ремиссия по критериям DAS28 сохранялась у 42% пациентов с ранним и у 29% с длительно текущим ревматоидным артритом через 10 лет терапии¹⁸. В европейском исследовании FIN-RACo (FINnish Rheumatoid Arthritis Combination therapy trial), в котором участвовали 199 пациентов с ранним активным ревматоидным артритом, 87% продемонстрировали отсутствие прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенографии через 11 лет биологи-

ревматология



Как минимум для половины больных ревматоидным артритом достижение состояния ремиссии представляется вполне реалистичной задачей при условии правильного подбора терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента.

ческой терапии в комбинации с базисными препаратами¹⁹.

Действенность стратегии ранней и интенсивной терапии ревматоидного артрита для достижения и поддержания полного контроля заболевания была подтверждена результатами продленных фаз исследований PREMIER и DE019. В исследовании PREMIER через 8 лет терапии в 2 раза больше пациентов с ранним ревматоидным артритом, получавших комбинацию адалимумаба и метотрексата в течение первых 2 лет и продолживших эту терапию, достигли полного контроля заболевания по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию метотрексатом в первые 2 года (27,7 и 14,6% соответственно)⁵. По данным продленной фазы исследования DE019, 27,6% с длительно текущим ревматоидным артритом, получавших комбинацию «адалимумаб + метотрексат», поддерживали полный контроль заболевания в течение 10 лет в сравнении с 11% пациентов на монотерапии метотрексатом в первый год исследования, а затем переведенных на комбинацию «адалимумаб + метотрексат»⁷. «Эти данные свидетельствуют о необходимости и важности интенсивного воздействия на патологический процесс на самой ранней стадии заболевания. Более интенсивное воздействие означает лучшие долговременные результаты», – отметил профессор Д.Е. Каратеев.

Можно ли рассчитывать на сохранение ремиссии после отмены ГИБП? Результаты таких исследований, как HONOR²⁰, ADMIRE²¹, DOSERA²², OPTION²³,

показывают, что отмена биологической терапии при длительно текущем ревматоидном артрите сопряжена с большой вероятностью утраты клинической ремиссии. Однако у большинства пациентов с ранним ревматоидным артритом при ранней индукции ремиссии возможно ее сохранение после отмены биологической терапии при условии, что терапия проводилась комбинацией ГИБП и метотрексата (данные исследования OPTIMA)⁹.

Завершая свое выступление, профессор Д.Е. Каратеев выразил свое мнение о том, что для врачей-ревматологов главными факторами являются число припухших суставов, оценка активности ревматоидного артрита по критерию DAS28, оценка активности заболевания по визуальной аналоговой шкале, прогрессирование эрозивного процесса за последний год и активность ревматоидного артрита в динамике за 3 месяца. А пациенты ключевыми моментами считают текущий функциональный статус, мотивацию к улучшению состояния, доверие врачу-ревматологу, удовлетворенность терапией в настоящий момент времени и число болезненных суставов. Сближение позиций врача и пациента – единственно правильный путь к преодолению разрыва между сегодняшним статусом пациента с ревматоидным артритом и возможностями контроля заболевания, которые предоставляет современная медицина. Итак, сегодня представляется вполне реальным:

- ✓ достижение полного контроля заболевания у пациентов как с ранним, так и с длительно текущим ревматоидным артритом;
- ✓ длительное (не менее 10 лет) поддержание полного контроля заболевания:
 - наиболее вероятно на комбинации ГИБП и метотрексата;
 - прекращение приема ГИБП у пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом связано с высоким риском утраты ремиссии;
- ✓ безбиологическая ремиссия – наиболее вероятна у пациентов с очень ранним ревматоидным артритом в том случае, если индукция ремиссии проводилась комбинацией ГИБП и метотрексата;
- ✓ повышение эффективности лечения, для чего необходимо учитывать мнение пациента.

¹⁹ Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L. et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. № 3. P. R122.

²⁰ Tanaka Y, Hirata S, Fukuyo S. et al. Discontinuation of adalimumab without functional and radiographic damage progression after achieving sustained remission in patients with rheumatoid arthritis (the HONOR study): 1-year results // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. 771.

²¹ Chatzidionysiou K, Turesson C, Teleman A. et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. 776.

²² Van Vollenhoven R.F, Østergaard M, Leirisalo-Repo M. et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept 50 mg weekly or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: Results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. L10.

²³ Vargas-Serafin C, Aguilar-Lozano L, Padilla-Ibarra J. et al. Clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. 446 and poster.



Сателлитный симпозиум компании “AbbVie”

Первая заповедь врача – не навреди!

Аспектам безопасности терапии адалимумабом (Хумира®) был посвящен доклад заведующего отделением нефрологии, ревматологии и иммунологии ЦКБ Управления делами Президента РФ, д.м.н., профессора Андрея Викторовича ГОРДЕЕВА (Москва). На сегодняшний день из всех ГИБП именно в отношении адалимумаба имеются самые крупные в мире базы данных по безопасности – 71 исследование, которым охвачено более 23 тысяч пациентов, 12-летний период наблюдений, палитра из шести нозологий (ревматоидный артрит, ювенильный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, псориаз, болезнь Крона). Исследователи изучали влияние адалимумаба на развитие оппортунистических инфекций, активного туберкулеза, серьезных инфекций, демиелинизирующих состояний, волчаночно-подобного синдрома, хроническую сердечную недостаточность, псориаза, разных видов рака²⁴.

Накопленный за 1997–2010 гг. клинический материал свидетельствует о низкой частоте – < 0,1 случая на 100 пациентов в год – развития серьезных оппортунистических инфекций на фоне терапии адалимумабом в целом; при этом при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите и псориазе не было отмечено ни одного случая развития какой-либо оппортунистической инфекции²⁴. Считается, что ингибиторы ФНО-альфа могут приводить к активации латентно существующей туберкулезной инфекции. Однако, как показывают данные исследований, после изменения методологического подхода к отбору и ведению таких пациентов, внедрения процедуры скрининга частота активного туберкулеза на фоне терапии адалимумабом значительно снижается – 1,5 случая на 100 пациентов в год в 1999 г., 0,29 – в 2009 г. и 0,2 – в 2012 г.²⁵.

Отмечалась и низкая частота развития таких серьезных инфекций, как целлюлит, пневмония, аппендицит, инфекция мочевых путей, абсцесс желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гастроэнтерит и опоясывающий герпес – совокупный показатель частоты всех перечисленных инфекций составил > 0,2 случая на 100 пациентов в год. Как правило, абсцесс ЖКТ и гастроэнтерит развивались у пациентов с болезнью Крона. Важно, что в 70%



Профессор А.В. Гордеев

случаев развития серьезных инфекций пациенты продолжали терапию адалимумабом. Чаще всего препарат отменялся при болезни Крона и ревматоидном артрите. Наиболее частыми причинами для отмены служили тяжелые пневмонии, бактериальные артриты и абсцессы ЖКТ²⁴.

Изучалась безопасность адалимумаба и у особых категорий пациентов. С практической точки зрения наибольшее значение имеют данные о безопасности терапии адалимумабом у пациентов пожилого возраста. «В России 30% всех дебютов ревматоидного артрита приходится именно на пожилых людей. А возраст дебюта заболевания является самостоятельным предиктором быстрого рентгенологического прогрессирования. Распространенность ревматоидного артрита в 1,5–2 раза выше в популяции пожилых, нежели в общей популяции», – привел статистику профессор А.В. Гордеев. S. Schneeweiss и соавт. изучали безопасность терапии ингибиторами ФНО-альфа в сравнении с терапией метотрексатом и глюкокортикостероидами у 15 597 больных ревматоидным артритом в возрасте старше 65 лет. Оказалось, что частота госпитализаций на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом была сопоставимой²⁶. «Иными словами, использование адалимумаба не опаснее, чем использование нашего “золотого стандарта”, а максимально опасным

Ревматология

²⁴ Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B. et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 4. P. 517–524.

²⁵ Khraishi M. Comparative overview of safety of the biologics in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. Suppl. 2009. Vol. 82. P. 25–32.

²⁶ Schneeweiss S., Setoguchi S., Weinblatt M.E. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. № 6. P. 1754–1764.



Анализ данных 71 рандомизированного клинического исследования, в которых в общей сложности приняли участие свыше 23 тысяч пациентов, показал, что адалимумаб имеет благоприятный профиль безопасности, особенно в отношении развития серьезных побочных эффектов, связанных с терапией ГИБП.

представляется злоупотребление глюкокортикостероидами», – уточнил докладчик.

В ходе длительных исследований частота развития волчаночно-подобного синдрома, демиелинизирующих состояний, возникновения или обострения псориаза на фоне терапии адалимумабом была низкой и составила <0,1 на 100 пациентов в год, не было выявлено ни одного случая прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии²⁴.

За весь период наблюдения (свыше 12 лет) заболеваемость всеми злокачественными новообразованиями на фоне терапии адалимумабом соответствовала таковой в общей популяции^{27, 28, 29}. Срок возникновения первой опухоли не зависел от нозологии и был стабилен за весь период наблюдения²⁹. Имело место

Заключение

Адалимумаб (Хумира®) является генно-инженерным биологическим препаратом, представляющим собой полностью идентичное человеческому рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО-альфа. Благодаря особенностям своей структуры Хумира® характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Обширная доказательная база подтверждает и высокую эффективность препарата, выражающуюся в уменьшении клинических

небольшое, но статистически значимое увеличение риска развития немеланомного рака кожи при терапии адалимумабом у больных ревматоидным артритом, псориазом и болезнью Крона^{27, 29}.

«Смертность среди пациентов, получавших терапию адалимумабом, не превышала таковую в общей популяции в целом, а среди пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориазом этот показатель был ниже популяционного. Контролируемое адалимумабом воспаление снижает риск смерти, вероятно всего, за счет сердечно-сосудистых заболеваний и стероидсберегающего эффекта», – комментирует профессор А.В. Гордеев. Способность ингибиторов ФНО-альфа снижать частоту развития инфарктов, острого нарушения мозгового кровообращения, всех сердечно-сосудистых заболеваний и риск смерти от них считается класс-специфической характеристикой³⁰.

В конце своего выступления профессор А.В. Гордеев привел основные результаты метаанализа исследований по оценке побочных эффектов всех ГИБП, проведенного в рамках Кохрановского сотрудничества³¹. Анализ данных 163 рандомизированных клинических исследований, в которых в общей сложности приняли участие свыше 50 тысяч пациентов, показал благоприятный профиль безопасности ГИБП, включая адалимумаб. Данные 71 глобального исследования по адалимумабу у более чем 23 тысяч пациентов подтвердили надежный профиль безопасности адалимумаба²⁴.

проявлений ревматоидного артрита, замедлении структурных поражений суставов, улучшении функции суставов, что приводит к достижению ремиссии у большинства больных. Более чем десятилетний опыт применения препарата Хумира® для лечения больных ревматоидным артритом во многих странах мира, в том числе пятилетний опыт в России, дает основание утверждать, что Хумира® является высокоэффективным и безопасным ГИБП, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости стандартной терапии или других ингибиторов ФНО-альфа. ☺

²⁷ Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 12. P. 1863–1869.

²⁸ Mariette X., Matucci-Cerinic M., Pavelka K. et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 11. P. 1895–1904.

²⁹ Mercer L.K., Green A.C., Galloway J.B. et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 6. P. 869–887.

³⁰ Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J. et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review // Rheumatology (Oxford). 2011. Vol. 50. № 3. P. 518–531.

³¹ Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. № 2. CD008794.

ХУМИРА®: ДОВЕРИЕ, ОСНОВАННОЕ НА ОПЫТЕ

abbvie

10

ЛЕТ — ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ****

ЛЕТ — ДЛИТЕЛЬНОСТИ РЕМИССИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ*

9

ПОКАЗАНИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В МИРЕ*

71

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, ПОТВЕРЖДАЮЩЕЕ ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹³

6

ПОКАЗАНИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИИ⁸

15

ЛЕТ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

ХУМИРА®

адалimumаб

10 ЛЕТ

СИЛА ПОБЕЖДАТЬ РА

7 ЛЕТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ*

85 СТРАН, В КОТОРЫХ ПРЕПАРАТ ХУМИРА® ЗАРЕГИСТРИРОВАН

670 000

ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧАЮТ ТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТОМ ХУМИРА® В МИРЕ*

23 000

ПАЦИЕНТОВ В ГЛОБАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ*

* Самая крупная из опубликованных на настоящий момент баз данных по нежелательным явлениям среди всех генно-инженерных биологических препаратов.
** Результаты исследования по ревматоидному артриту с первого введения в клиническом исследовании.
*** Адалimumаб впервые был официально одобрен в США по показаниям ревматоидного артрита в 2002 году.



Хумира объединяет врачей и пациентов на борьбу с РА

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

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

Регистрационный номер: ПС-02422

Международное непатентованное название: адалimumаб

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав: в 0,8 мл раствора содержится активное вещество: адалimumаб 40 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Адалimumаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалimumаб селективно связывается с фактором некроза опухоли (ФНО) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

— Ревматоидный и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).

— Активный серозитический 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) инфlixимумаб.

— Хронический бляшечный пороз (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фотодинамическая и/или хирургическая системная терапия не является оптимальными.

— Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 4 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— Гиперчувствительность к адалimumабу или любому его вспомогательным компонентам, в том числе к желатину.

— 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 анимара и абатацита.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

— Ресурцирующиеся инфекции в анамнезе.

— Носительство вируса гепатита В.

— Эпизодические 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. Рекомендованная доза препарата Хумира® у взрослых с ревматоидным артритом (РА), серозитическим артритом (СА) и анкилозирующим спондилитом (АС) составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении препарата Хумира® терапия глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (в т.ч. салicyлатами),

анальгетиками (нестероидными и нестероидными), 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 14 дней (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 иммуносупрессантами, глюкокортикоидами 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 лечение 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 пороз

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 по 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, которые начинают 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 эффект обычно достигается в течение 12 недель на лечение. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

Способ применения препарата Хумира®

Способ применения препарата Хумира® определяется под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций, больной может самостоятельно вводить себе препарат. Препарат Хумира® вводят подкожно в область бедра или живота. Раствор следует осматривать перед введением на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета. Адалimumаб 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 (одни из наиболее часто встречающихся побочных эффектов при введении адалimumаба 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 $\geq 1/100$, нечасто $\geq 1/1000$, не $< 1/1000$, редкие $\geq 1/10000$, не $< 1/10000$). Включены наиболее частые, наблюдаемые среди различных показаний. Инфекции. Очень частые: инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмо-

ниоз, 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 паронихий, целлюлит, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающий лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простую герпес, оральный герпес и паронихий зубов), инфекции половых органов (включая вульвовагинальную микотическую инфекцию), инфекции мочевыводящей системы (включая пиелонефрит). Нечастые: оппортунистические инфекции и туберкулез (включая коцидиоприоз, гистоплазмоз и комплекс 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 плоскоклеточную 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, тромбоцитоз. 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: гипокальциемия, повышение концентрации мочевой кислоты, аномальная концентрация натрия, гипонатриемия, гипотиреоз, гипотиреоидная кома. Частые: конъюнктивит, нарушение зрения. Нечастые: блефарит, отек века, диплопия, глухота, шум в ушах. Со стороны сердечно-сосудистой системы. Частые: артериальная гипертензия, приливы, гематома, тахикардия. Нечастые: аритмия, застойная сердечная недостаточность, артериальная окклюзия, тромбоз, эмболия аорты. Редко: отеки периферических конечностей. Частые: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту (sicca symptom), желудочно-кишечные кровотечения. Нечастые: панкреатит, диспепсия, холестаз, холангит, стеноз печенки. Со стороны кожи и подкожных тканей. Очень частые: сыпь (в т.ч. экзема/дерматит), зуд, боль в животе, повышение уровня печеночных ферментов. Частые: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту (sicca symptom), дерматит (в т.ч. экзема), ломкость ногтей, пеллигрингид. Нечастые: ночная потливость, рубцы, отек лица. Со стороны костно-мышечной системы. Очень частые: костно-мышечная боль. Частые: спазмы мышц. Нечастые: ридомиозит, системная красная волчанка. Со стороны мочеполовой системы. Частые: гематурия, почечная недостаточность. Нечастые: интрукция, 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 тромбопластинового времени), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение концентрации лактат дегидрогеназы. Нечастые: повышение концентрации гемоглобина. Клинические испытания при ОДА. 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 адалimumаба или метотрексата. Вместе с тем метотрексат при однократном и повторном применении снижает клиренс адалimumаба на 29% и 44% соответственно. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалimumаба с другими базисными средствами (сульфасалазин, гидрохлоридом, инфlixимумабом и парентеральными препаратами золота), глюкокортикоидами, салicyлатами, нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Инфекции. Применение адалimumаба не следует начинать у пациентов с активными инфекционными заболеваниями, включающими хронические 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 таими же заболеваниями, как туберкулез, коцидиоприоз или блантомикоз, риск и эффективность лечения адалimumабом 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 адалimumабом. Пациенты, у которых развилось инфекционное заболевание во время лечения адалimumабом, должны быть выявлены и полностью обследованы. Применение адалimumаба 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 адалimumаб пациентам с рецидивирующими инфекциями в анамнезе и при наличии условий, предрасполагающих к инфекционным осложнениям. Вакцинация. Пациентам с ревматоидным артритом рекомендуется по возможности пройти полную вакцинацию в соответствии с текущим графиком иммунизации до начала терапии адалimumабом. Пациенты, принимающие адалimumаб, могут получать полную вакцинацию, за исключением живых вакцин. Аутоиммунные процессы. Если у пациента развиваются симптомы, предполагающие волчаночноподобный синдром в результате лечения адалimumабом, следует прекратить использование препарата. Пожилые пациенты. Адалimumаб следует назначать с осторожностью у пожилых пациентов в связи с высокой вероятностью возникновения инфекционных заболеваний. Различий в эффективности у данной группы пациентов по сравнению с более молодыми пациентами не выявлено, корректировки дозы не требуются. Дети. Адалimumаб не изучался у детей до 4-х лет, данные по применению препарата у детей весом < 15 кг ограничены. Эффективность и безопасность применения адалimumаба у детей пока точно только для идиопатического ювенильного артрита.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл. Препарат в однодозовом шприце.

Препарат во флаконе.

Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство ООО «Лабортест»: 141000, Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, стр. 5, Химки Бизнес-Парк. Тел.: (495) 258 42 70, факс: (495) 258 42 71

Легенда: 1. HUMIRA® [summary of product characteristics]. Abbvie Inc.; 25.04.2013. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2101/spc/indications>. 2. Data on file, Abbvie Inc. 3. Burmester GR, Panacione R, Gordon KB et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, spondylitis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis. 2013 Apr;72(4):517-24. 4. Keystone E et al. Effective disease control following up to 10 years of treatment with adalimumab in patients with long-standing rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: final 10-year results of the CD019 trial. EULAR 2012-SAT0127. 5. Первое регистрационное удостоверение по препарату от 29.12.2006. 6. Инструкция по применению препарата Хумира®. 7. Podobnyy D, Rudvalvi M. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Expert Opin Drug Saf. 2011 Jul;10(4):655-73. doi: 10.1517/14740338.2011.581861. Epub 2011 May 10.

abbvie

PR-RU-ABB-HUM-147 (Jul2013)



Симптоматическая терапия ревматических заболеваний

Хронические заболевания суставов, такие как ревматоидный артрит и остеоартроз, сопровождаются не только постепенной утратой функции пораженного сустава, но и болевым синдромом. Существующая патогенетическая терапия ревматических заболеваний не позволяет в полной мере решить проблему уменьшения выраженности клинических проявлений, а значит, симптоматическая терапия не утратила своей актуальности. Какие нестероидные противовоспалительные препараты выбрать в конкретном случае? Почему «вторую молодость» переживают симптоматические медленнодействующие препараты? Эти и другие вопросы обсуждались во время симпозиума, состоявшегося в рамках VI съезда ревматологов России (Москва, 16 мая 2013 г.).



Д.м.н.
А.Е. Каратеев

Как отметил д.м.н. Андрей Евгеньевич **КАРАТЕЕВ** (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН), сегодня существуют два основных подхода к терапии ревматических заболеваний. Первый предполагает использование средств, воздействующих на основные звенья патогенеза, прежде всего генно-инженерных биологических препаратов, второй – медикаментов, купирующих болевой синдром, в первую очередь нестероидных проти-

Нестероидные противовоспалительные препараты в практике ревматолога

вовоспалительных препаратов (НПВП). Когда генно-инженерные биологические препараты стали применяться в клинической практике, сложилось мнение, что эти средства позволят полностью отказаться от традиционных НПВП. Однако вскоре стало ясно, что потребность в НПВП у пациентов сохраняется.

Согласно научным данным, в основе болевого синдрома далеко не всегда лежит то или иное заболевание. Например, люмбагия в 70% случаев обусловлена функциональными причинами и лишь в 1% – наличием у пациента прогрессирующей патологии позвоночника¹. В то же время наличие на рентгенограмме или томограмме признаков патологии позвоночника слабо коррелирует с выраженностью болевого синдрома. Тем не менее российские врачи продолжают назначать многочисленные обследования всем, кто обращается за помощью по поводу боли в спине. Пока пациент получает направления и про-

ходит процедуры, боль из острой переходит в хроническую, то есть утрачивает защитную функцию и становится самостоятельным заболеванием.

Многие проблемы, с которыми сталкиваются пациенты с хронической болью, врачи создают сами, предлагая пациенту потерпеть или свыкнуться с болью.

Расхожее мнение о том, что от боли не умирают, давно опровергнуто: болевой синдром приводит к выбросу катехоламинов, развитию депрессии, увеличивает риск возникновения тромбозов и повышения артериального давления. Известно, что эпизоды боли в спине чаще 1 раза в сутки в 2,13 раза повышают риск гибели от сердечно-сосудистых причин². Надо также учитывать, что взгляды врача и пациента на цели лечения не всегда совпадают. Пациенту важен не диагноз, а самочувствие. Именно поэтому врач, который быстро избавляет пациента от боли, имеет репутацию хорошего, а тот, кто не



Сателлитный симпозиум компании «Сотекс»

уделяет внимания купированию болевого синдрома, – бесполезно. Однако, как показывают масштабные зарубежные исследования, изучающие эффективность симптоматической терапии, избавить пациента от боли чрезвычайно сложно. Согласно данным, полученным в Великобритании, в 30–60% случаев пациенты с хронической болью требуют замены препарата уже в первые месяцы лечения³. Это означает, что 30–60% пациентов недовольны лечением врачом.

Лечение хронической боли осложняется и тем, что в ее основе лежит множество патогенетических механизмов. Даже если заболевание, вызвавшее хроническую боль, не относится к воспалительным, воспаление участвует в развитии болевого синдрома, а значит, он будет сопровождаться повышением уровня интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли альфа, простагландинов. Помимо воспалительных процессов в патогенезе болевого синдрома особое место занимают энтезопатии, мышечный спазм, нарушение биомеханики сустава.

На каждое звено патогенеза хронической боли нужно воздействовать отдельно. Так, для борьбы с мышечным спазмом применяются миорелаксанты, для восстановления нормальной биомеханики – ортезы. В каждом конкретном случае необходимо учитывать возможные механизмы формирования хронической боли и назначать соответствующее лечение.

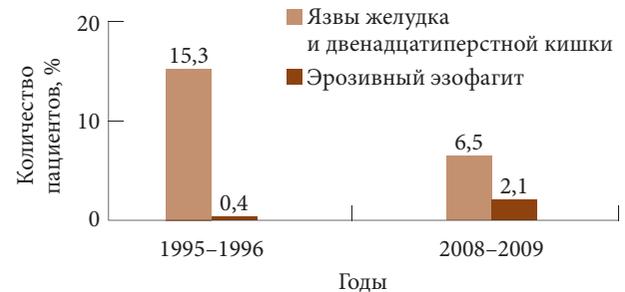
Безусловно, для симптоматической терапии болевого синдро-

ма у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата могут (и должны) применяться средства разных фармакологических групп, однако лечение целесообразно начинать с приема НПВП.

Применение НПВП может быть сопряжено с риском развития нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Задача врача заключается в том, чтобы прогнозировать нежелательные явления и принимать меры, направленные на предотвращение их развития. Гастропатии (кровотечения, перфорации, язвы) и сердечно-сосудистые осложнения (инфаркты, инсульты, внезапная коронарная смерть) на фоне приема НПВП развиваются приблизительно с одинаковой частотой, их распространенность составляет 0,5–1 случаев на 100 больных в год.

К факторам риска, повышающим вероятность нежелательных явлений со стороны ЖКТ, относят пожилой возраст, применение лекарственных средств, влияющих на свертываемость крови, эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ в анамнезе, прием высоких доз НПВП или комбинации препаратов данной группы.

Вероятность развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы также поддается прогнозированию: она возрастает у пациентов старших возрастных групп, страдающих гипертонической болезнью в стадии декомпенсации, ишемической болезнью сердца, а также у пациентов, имеющих в анамне-



Количество больных ревматоидным артритом в 1995–1996 гг. составило 984, в 2008–2009 гг. – 1018 человек.

Рис. 1. Динамика числа серьезных осложнений со стороны ЖКТ у больных ревматоидным артритом за 12 лет

зе операции по коронарному стентированию, и т.д.

Сегодня российский фармацевтический рынок предлагает множество препаратов группы НПВП. В целом за последние годы подход к лечению ревматических заболеваний существенно изменился: вместо неселективных НПВП чаще используют умеренно-селективные и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что, по данным докладчика, привело к снижению частоты гастропатий, обусловленных приемом НПВП (рис. 1)⁴.

Препаратами, в наибольшей степени повлиявшими на уменьшение числа гастропатий, считаются умеренно-селективные НПВП – нимесулид и мелоксикам. Хорошая переносимость мелоксикама была отмечена в ряде научных работ, например в исследовании MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) (рис. 2)⁵. В ходе этого исследования, в котором участвовали 9323 пациента с остеоартрозом, нежелательные явления и случаи отмены НПВП при

¹ Last A.R., Hulbert K. Chronic low back pain: evaluation and management // Am. Fam. Physician. 2009. Vol. 79. № 12. P. 1067–1074.

² Zhu K., Devine A., Dick I.M. et al. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women // Spine (Phila Pa 1976). 2007. Vol. 32. № 18. P. 2012–2018.

³ Gore M., Sadosky A.B., Leslie D.L. et al. Therapy switching, augmentation, and discontinuation in patients with osteoarthritis and chronic low back pain // Pain Pract. 2012. Vol. 12. № 6. P. 457–468.

⁴ Карамеев А.Е. НПВП-гастропатия: динамика за 12 лет // Научно-практическая ревматология. 2001. № 3. С. 20–25.

⁵ Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment // Br. J. Rheumatol. 1998. Vol. 37. № 9. P. 937–945.

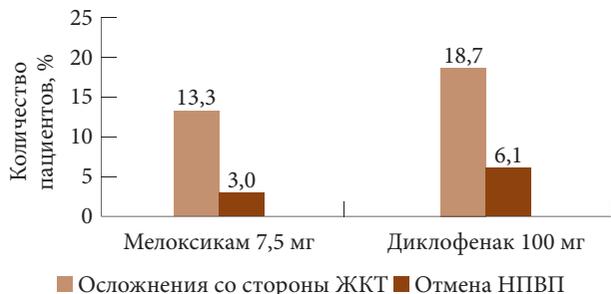


Рис. 2. Сравнительная суммарная переносимость мелоксикама и диклофенака (данные исследования MELISSA)

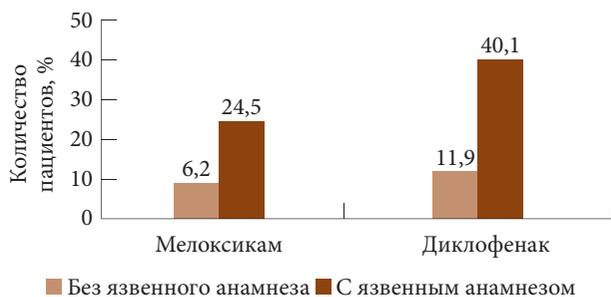


Рис. 3. Частота выявления язв и множественных эрозий ЖКТ у больных, принимавших мелоксикам и диклофенак, в период 2002–2004 гг. (данные НИИР РАМН)

применении мелоксикама наблюдались статистически значимо ($p < 0,01$) реже, чем при использовании диклофенака.

Другая работа, проведенная в нашей стране, показала, что применение мелоксикама сопряжено с меньшим риском развития осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с диклофенаком (рис. 3)⁶.

Интересно, что диклофенак, традиционно считавшийся безопасным для сердечно-сосудистой системы препаратом, согласно данным Р. McGettigan и D. Henry⁷, способен повышать риск сосудистых катастроф на 40%. Благодаря отсутствию влияния на антитромбоцитарное действие аспирина мелоксикам, напротив, хорошо сочетается с приемом низких доз аспирина, назначаемых многим пациентам старших возрастных групп с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Как особо подчеркнул А.Е. Каратеев, не следует забывать и о таком неоспоримом достоинстве мелоксикама, как доверие к нему врачей и пациентов.

Другое средство из группы НПВП – нимесулид – также хорошо знакомо российской аудитории. Нимесулид показан для лечения хронической и острой

боли. Безопасность нимесулида в отношении риска развития гастропатий подтверждена в ряде исследований⁸. Препарат хорошо переносится. Его дженерики, например Немулеск, отличаются умеренными ценами.

И наконец, еще одно известное средство – кетопрофен. Этот неселективный НПВП успешно применяется в разных областях медицины, однако при его использовании надо обращать внимание на состояние ЖКТ и при необходимости назначать гастропротективные средства. В то же время, как и большинство других неселективных НПВП, этот препарат не вызывает осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что делает его незаменимым в некоторых клинических ситуациях. Дженерики кетопрофена, в частности препарат Фламакс, характеризуются приемлемой ценой и высоким качеством.

Завершая выступление, д.м.н. А.Е. Каратеев подчеркнул, что врач должен в каждом конкретном случае индивидуально подходить к выбору НПВП для купирования болевого синдрома.



Д.м.н.
Л.И. Алексеева

Место симптоматических медленнодействующих препаратов в терапии остеоартроза

В начале своего выступления д.м.н. Людмила Ивановна АЛЕКСЕЕВА (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН) обозначила основные цели терапии остеоартроза – замедление прогрессирования заболевания и уменьшение выраженности симптомов.

Во многих клинических рекомендациях по лечению остеоартроза

различной локализации упоминаются симптоматические препараты замедленного действия, прежде всего глюкозамин и хондроитин сульфат. Последний включен в рекомендации EULAR (The European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) по лечению остеоартроза коленных суставов (уровень доказательности – 1А), тазобедренных суставов (уровень

⁶ Каратеев А.Е. Гастродуоденальные осложнения на фоне приема мелоксикама в реальной клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2006. № 1. С. 28–33.

⁷ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // PLoS Med. 2011. Vol. 8. № 9. e1001098.

⁸ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 2013. Vol. 22. № 4. P. 365–375.



Сателлитный симпозиум компании «Сотекс»

Юридические аспекты в работе врача

Наделавший шума Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» породил множество мифов. Один из них гласит: сотрудничество врачей и фармацевтических компаний запрещено на законодательном уровне.

Вот как прокомментировал эту ситуацию Дмитрий Сергеевич ЗУБКОВ, ведущий юрист Ассоциации травматологов-ортопедов г. Москвы.

Действительно, в статье 74 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» предусмотрены определенные ограничения в отношении профессиональной деятельности медицинских работников, но о полном запрете сотрудничества речь не идет. Итак, медицинские работники не вправе:

1) принимать от организаций, занимающихся разработкой, производством и/или реализацией лекарственных препаратов, медицинских изделий, организаций, обладающих правами на использование торгового наименования лекарственного препарата, организаций оптовой торговли лекарственными средствами, аптечных организаций (их представителей, иных физических и юридических лиц, осуществляющих свою деятельность от имени этих организаций) подарки, денежные средства, а также принимать участие в развлекательных мероприятиях, проводимых за счет средств компаний, представителей компаний;

2) заключать с компанией, представителем компании соглашения о назначении или рекомендации пациентам лекарственных препаратов, медицинских изделий;

3) получать от компании, представителя компании образцы лекарственных препаратов, медицинских изделий для вручения пациентам;

4) предоставлять при назначении курса лечения пациенту недостоверную, неполную или искаженную информацию об используемых лекарственных препаратах, о медицинских изделиях;

5) осуществлять прием представителей фармацевтических компаний, производителей или продавцов медицинских изделий;

6) выписывать лекарственные препараты, медицинские изделия на бланках, содержащих информацию рекламного характера, а также на рецептурных бланках, на которых заранее напечатано наименование лекарственного препарата, медицинского изделия.

Каждый из этих запретов породил как минимум одну легенду. Например, первый пункт трансформировался в запрет на бесплатный обед в кафе во время симпозиума. Между тем фармацевтические компании по-прежнему имеют право организовывать мероприятия для участников конгрессов и симпозиумов, если в этих мероприятиях присутствует образовательный компонент. Вознаграждения врачам от фармкомпаний разрешены в тех случаях, когда речь идет о проведении клинических исследований, а также о педагогической или научной деятельности.

Положения второго пункта в российских реалиях звучат несколько странно. Договоры с фармкомпаниями о назначении препаратов в нашей стране никогда не подписывались. Этот пункт был заимствован из американского законодательства и в России практического значения не имеет, поскольку ограничивает практику, которая в нашей стране не ведется.

Запрет на получение образцов лекарственных средств для передачи пациентам действительно установлен. Он не действует только в том случае, когда речь идет о клинических исследованиях.

Ряд вопросов вызывает четвертое ограничение. К сожалению, на сегодняшний день не существует эталона полноты информации. Если врач, назначая пациенту 3–4 препарата, будет сообщать информацию о каждом хотя бы в объеме инструкции по применению, 15-минутная консультация превратится в часовую лекцию по фармакогнозии. То же относится и ко второй части запрета: даже простое перечисление полного списка дженериков ряда



Д.С. Зубков

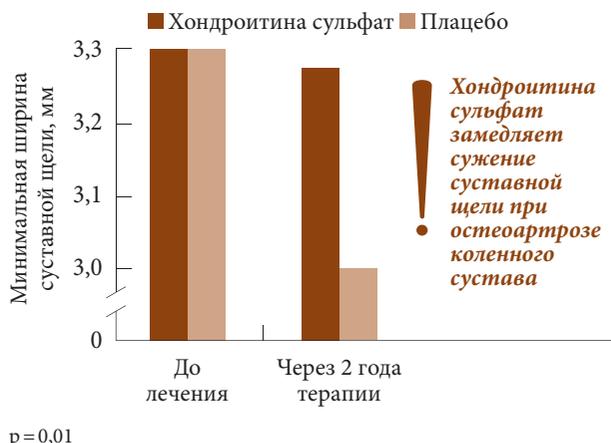
препаратов заняло бы большую часть времени, отведенного на прием.

Запрет на общение с представителями фармкомпаний, предусмотренный в пятом пункте, носит относительный, а не абсолютный характер. Врачи не имеют права общаться с медицинскими представителями в свое рабочее время, за исключением трех ситуаций: 1) в медицинском учреждении проводится клиническое исследование препарата, производимого фармкомпанией;

2) администрация медицинского учреждения организовала собрание сотрудников с целью повышения их профессионального уровня;

3) врач сообщил компании-производителю о нежелательных реакциях, развившихся на фоне применения препарата.

И наконец, в шестом пункте вопросы вызывает сама формулировка бланков, содержащих информацию рекламного характера. Приказом Минздрава России от 12.02.2007 № 110 утверждены формы бланков, на которых разрешено выписывать рецепты. Это специальный рецептурный бланк на наркотическое средство и психотропное вещество, а также формы 148-1/у-88 «Рецептурный бланк», 107-1/у «Рецептурный бланк», 148-1/у-04 (л) «Рецепт» и 107-1/у-06 (л) «Рецепт». Никакие другие образцы полиграфической продукции для указанных целей применяться не должны. ☺



p=0,01

Рис. 4. Структурно-модифицирующие свойства хондроитина сульфата

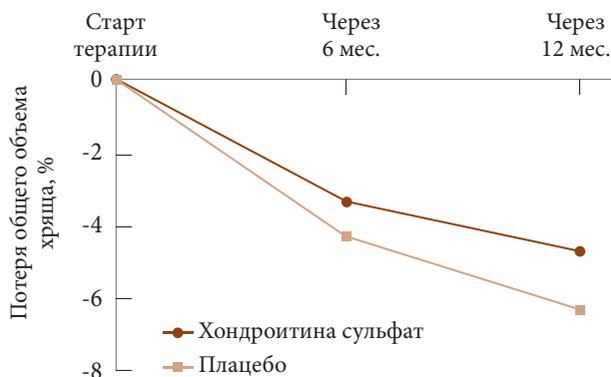


Рис. 5. Влияние хондроитина сульфата на торможение потери суставного хряща у пациентов с остеоартрозом

доказательности – 1B), суставов кистей (уровень доказательности – 1B). Важнейшим механизмом развития остеоартроза является так называемый цитокиновый шторм, воздействующий на все звенья патогенеза заболевания. Он влияет на ремоделирование хряща и субхондральной кости, а также, что очень важно, приводит к активации системы бел-

ков ядерного фактора «каппа би» (NF-κB), наблюдаемой при многих хронических неинфекционных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, псориаз, атеросклероз, болезнь Паркинсона). Последнее обстоятельство указывает на то, что система белков NF-κB имеет общесоматическое значение, а ее активация представляет серьезнейшую проблему. Хондроитина сульфат способен ингибировать активацию NF-κB, благодаря чему синтез цитокинов уменьшается и прогрессирование болезни замедляется. В частности, на фоне приема хондроитина сульфата наблюдается замедление сужения суставной щели – на сегодняшний день основного маркера скорости развития остеоартроза (рис. 4)⁹.

Еще одним показателем, позволяющим оценивать состояние пораженного остеоартрозом сустава, является объем хряща (он вычисляется на основании данных МРТ-исследования) – по мере развития остеоартроза объем хряща уменьшается. Доказано, что применение хондроитина сульфата замедляет этот процесс (рис. 5)¹⁰ и снижает суточную потребность в НПВП, что косвенно указывает на противовоспалительный эффект хондроитина сульфата¹¹.

При остеоартрозе наблюдается ускорение костной резорбции субхондральной кости. Хондроитина сульфат уменьшает экспрессию гена RANKL, что приводит к замедлению резорбции и восстановлению нормального течения процессов костного ремоделирования.

Л.И. Алексеева привела результаты исследования, в ходе которого

оценивали эффективность терапии хондроитина сульфатом не только сразу после завершения курса, но и через год. Было показано, что применение хондроитина сульфата достоверно снижает число обострений остеоартроза, а также госпитализаций и обращений за амбулаторной помощью по поводу данного заболевания. Кроме того, уменьшение выраженности болевого синдрома на фоне приема хондроитина сульфата способствовало снижению частоты обострений гипертонической болезни и других сопутствующих заболеваний¹².

Относительно недавно на российском рынке появился препарат Хондрогард, инъекционная форма хондроитина сульфата. С целью оценки его эффективности, переносимости и безопасности в 2012 г. под руководством Л.И. Алексеевой было проведено двухмесячное проспективное исследование. В исследовании приняли участие 70 пациентов с остеоартрозом II–III стадии, которые получали Хондрогард по следующей схеме: три инъекции по 1 мл (100 мг) через день, начиная с четвертой инъекции по 2 мл (200 мг) через день, курс 25–30 инъекций.

Эффект от лечения наблюдался уже на 23-й день, то есть инъекционная форма хондроитина сульфата начинает действовать быстрее пероральной, что позволяет сократить длительность стартового курса НПВП, назначаемого на время, пока не начнет действовать хондроитина сульфат.

Пациенты и врачи отметили не только быстрое начало действия Хондрогарда, но и высокую эффективность препарата в отно-

⁹ Reginster J., Kahan A., Vignon E. et al. A two-year prospective randomized double-blind controlled study assessing the effect of chondroitin sulfate on the structural progression of knee osteoarthritis: STOPP // *Arthr. Rheum.* 2006 (suppl.). AB–L42.

¹⁰ Tat S.K., Pelletier J.P., Vergés J. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study // *Arthritis Res. Ther.* 2007. Vol. 9. № 6. R117.

¹¹ Wildi L.M., Raynauld J.P., Martel-Pelletier J. et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 6. P. 982–989.

¹² Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельская Г.С. и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структурм в России. Новые возможности в лечении остеоартроза и остеохондроза. М., 2006. С. 5–7.

ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного введения 1 мл №10

2 мл №10



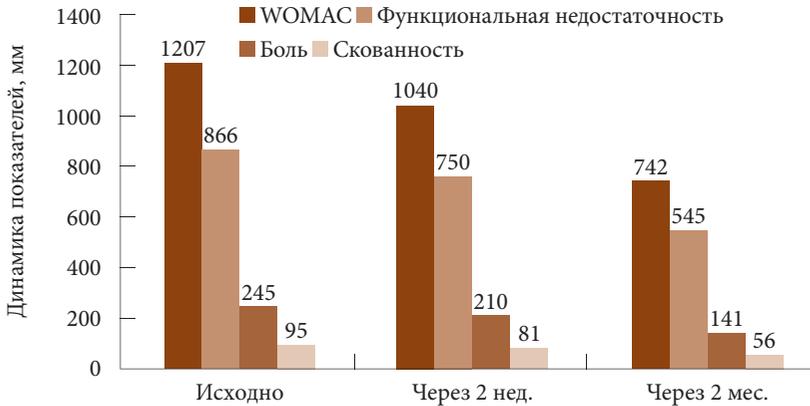
ПОДВИЖНОЙ СУСТАВ



- Уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани
- Улучшает подвижность пораженных суставов
- Значительно уменьшает болевой синдром при остеоартрозе, остеохондрозе
- Выпускается в двух фасовках, что позволяет индивидуально подобрать схему терапии для каждого пациента
- Раствор имеет высокую биодоступность



Реклама



Указаны средние значения. $P < 0,001$ для всех показателей.

Рис. 6. Оценка эффективности, переносимости и безопасности Хондрогарда у больных остеоартрозом

шении симптомов остеоартроза: через 2 месяца терапии индекс WOMAC уменьшился на 465 мм по сравнению с исходным значением, выраженность функциональной недостаточности – на 37%, боли – на 43%, скованности – на 41% (рис. 6)¹³.

По окончании исследования хороший эффект был отмечен у 59% пациентов, удовлетворительный – у 31%. Докладчик подчеркнул, что эти показатели можно считать очень хорошими, когда речь идет о двухмесячном курсе симптоматических препаратов замедленного действия.

И наконец, еще одно важнейшее свидетельство в пользу способности хондроитина сульфата влиять не только на симптомы заболевания, но и на его прогрессирование – снижение потребности пациентов в тотальном эндопротезировании.

Еще одна группа препаратов для лечения остеоартроза – средства на основе неомыляемых соединений масла авокадо/сои – продемонстрировала эффективность в отношении остеоартроза тазобедренных суставов. Структурно-модифицирующий эффект препаратов был показан в метаанализе

контролируемых клинических исследований¹⁴. Имеются данные и об эффективности ингибиторов интерлейкина-1 в отношении симптомов остеоартроза¹⁵.

Л.И. Алексеева завершила выступление коротким рассказом о применении препаратов на основе гиалуроновой кислоты. Сегодня на фармацевтическом рынке представлен ряд средств, действующим веществом которых является гиалуроновая кислота или ее производные. Препараты различаются молекулярной массой, но не эффективностью¹⁶. Все препараты гиалуроновой кислоты эффективно влияют на симптомы остеоартроза коленных суставов: уменьшают боль, скованность, увеличивают объем движений в пораженных суставах. В частности, данные российского исследования, в котором изучали препарат Синокрон, показали, что курс из 5 инъекций позволяет снизить дозу НПВП почти у половины больных¹⁷.

В наши дни симптоматические препараты замедленного действия переживают ренессанс. Они широко применяются у пациентов с остеоартрозом и уменьшают не только симптомы заболевания, но и скорость его прогрессирования.

суставов – дегенеративных поражений, к которым относится, в частности, остеоартроз, помимо НПВП могут применяться так называемые симптоматические медленнодействующие препараты, не только влияющие на симптомы заболевания, но и оказывающие структурно-модифицирующее действие. ☺

Заключение

На протяжении десятилетий симптоматическая терапия остается важнейшей составляющей лечения ревматических заболеваний. Даже сегодня, когда у врачей есть возможность повлиять на патогенез ревматоид-

ного артрита, болезни Бехтерева и др., средства, снижающие выраженность симптомов, по-прежнему актуальны. В этих случаях ревматологи назначают НПВП.

Для симптоматического лечения другой группы заболеваний

¹³ Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М. и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом // Фарматека. 2013. № 7. С. 60–64.

¹⁴ Christensen R., Bartels E.M., Astrup A. et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 4. P. 399–408.

¹⁵ Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. № 17. P. 1899–1906.

¹⁶ Divine J.G., Zazulak B.T., Hewett T.E. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review // Clin. Orthop. Relat. Res. 2007. № 455. P. 113–122.

¹⁷ Лиля А.М. Оптимизация лечения остеоартроза: препараты гиалуроновой кислоты // Consilium medicum. 2008. Т. 10. № 7. С. 124–128.

ревматология

Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ
ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ

IV Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием
«Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей»

13 ноября 2013 г.

ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ (Москва, пер. Сивцев Вражек, д.26/28)

Идеология конференции –

взаимное обогащение современными данными врачей смежных специальностей

Научный руководитель:

В.И. Шмырев, д.м.н., профессор, главный специалист по неврологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Ответственный секретарь конференции:

А.С. Васильев, к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Основные темы конференции:

- Сосудистая неврология
- Заболевания периферической нервной системы
- Демиелинизирующие заболевания
- Дегенеративные заболевания
- Другие заболевания нервной системы
- Нейрореабилитация
- Новые технологии в диагностике
- Смежные медицинские специальности
- Экспериментальная медицина

В программе конференции:

- Пленарные заседания
- Конференция молодых ученых
- Выставка производителей медицинской техники и лекарственных препаратов
- Сертификат участника
- Материалы конференции
- Выставка специализированных изданий

Конференция предназначена для врачей-неврологов, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, травматологов, хирургов, эндокринологов, специалистов экспериментальной медицины, разработчиков новой медицинской техники.

Участие бесплатное

Формы участия:

- Научный доклад (10 минут)
- Публикация тезисов в Сборнике материалов конференции (оформление по образцу, подача материалов по адресу alexvasiliev@mail.ru с пометкой в теме сообщения «Конференция ноябрь 2013») до 01.10.2013
- Публикация статей в журнале «Кремлевская медицина. Клинический вестник» (по предложению Оргкомитета после рассмотрения поданных тезисов)

*По завершении мероприятия слушателям и докладчикам выдается сертификат участника, который, согласно новым правилам, принимается к зачету при прохождении очередной аттестации медицинских специалистов. Для получения сертификата участника с указанием количества кредитов необходимо **зарегистрироваться** на сайте **www.medq.ru***

Организационно-техническая поддержка:

Информационно-выставочная компания ООО «МедЗнания». Тел.: +7(495) 614-43-63, 614-40-61, www.medQ.ru, medicinet@mail.ru

Информационная поддержка: «Кремлевская медицина. Клинический вестник», «Московские аптеки», «Медиа Сфера», «Медиа Медика», «Терра Медика нова», «Врачи РФ», СМЕДУ, ИД ГК «Медфорум»



7-9 НОЯБРЯ 2013 г. МОСКВА, отель «РЕНЕССАНС МОСКВА МОНАРХ ЦЕНТР»

КОНГРЕСС РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РАДИОЛОГОВ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ В РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЕКТОВ

ТЕМЫ КОНГРЕССА

■ современные технологии медицинской визуализации в реализации программ модернизации здравоохранения, в том числе в области сердечно-сосудистых заболеваний, неврологии, дорожной травмы, онкологии, физиотерапии, перинатологии и других

■ развитие современных методов медицинской визуализации заболеваний и повреждений у взрослых и детей, интеграция и комплексное использование диагностических методов

■ новые технологии рентгенохирургических методов диагностики и лечения

■ фундаментальные основы медицинской визуализации, радиобиология, радиохимия, медицинская физика, радиационная гигиена

■ техническое и технологическое обеспечение медицинской визуализации, цифровая радиология, телемедицина, современные информационные технологии

■ развитие додипломного и последипломного образования специалистов в области лучевой диагностики в свете реформы образования в РФ, организация службы лучевой диагностики в РФ

■ реформирование Российской ассоциации радиологов.

■ В ходе работы конгресса будут проведены школы по актуальным вопросам медицинской визуализации при участии ведущих отечественных и международных специалистов, конкурс молодых ученых.

СОСТОЯТСЯ ЗАСЕДАНИЯ И КРУГЛЫЕ СТОЛЫ:

■ профильной комиссии по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России

■ рабочих групп профильной комиссии по отдельным направлениям ее работы (порядки оказания медицинской помощи, клинические рекомендации по применению контрастных препаратов, формы 30 годового отчета, стандарты проведения лучевых исследований)

■ заведующих кафедрами (курсами) лучевой диагностики медицинских вузов.

ВО ВРЕМЯ КОНГРЕССА БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.

ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!

Последний день приема заявок на доклад в виде тезисов – **1 сентября 2013 года.**



МОО «Человек и его здоровье», Санкт-Петербург, Пироговская наб., 5/2
Тел. (812) 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54, 380-31-55, 380-31-56, 380-31-57
ph@peterlink.ru

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.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

Найз®

Гель

- От боли в спине, мышцах и суставах
- Быстрое действие, долгий эффект¹



В упаковках по 20 и 50 грамм

Информация для медицинских специалистов
* по данным ООО "Ай.Эм.Эс.Хэлс", БД Аудит розничных продаж в России, категория МОПА, МАТ май 2013г.
1- Л.И. Алексеева, д.м.н., профессор, НИИ Ревматологии, Москва, "место локальной терапии в лечении остеоартроза", ревматология, февраль 2012г.
Представительство фирмы "Д-р Редди с Лабраторис Лтд.", 115035, Москва, Овчинниковская наб., д.20 стр.1.
тел. (495)795 29 01; факс (495) 795 39 08; www.drreddys.ru; info@drreddys.ru. Реклама. Рег. уд. П№012824/02 от 20.06.2008



С болью пора прощаться!