

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ревматология, травматология
и ортопедия №1, 2016



№

17

Нимесулид:
эффективность
и безопасность
при анкилозирующем
спондилите

12

Влияние репаративов
на восполнение
вязкоэластичных
свойств синовиальной
жидкости

18

Особенности
терапии остеопороза
у мужчин

28



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

**РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ, ОСТЕОАРТРОЗУ
И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА**
Казань 8–10 сентября 2016

РКОО-2016



RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND OTHER METABOLIC BONE DISEASES
2016 September 8–10 Kazan

RCOO-2016



Российская ассоциация по остеопорозу сообщает о проведении очередного **Российского конгресса по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (РКОО-2016)**, который состоится **8–10 сентября 2016 г. в Казани на базе гостиницы Korston Club Hotel** по адресу:
420061, г. Казань, ул. Н. Ершова, д. 1А

На конгрессе будут рассматриваться:

- *совершенствование медицинской и социальной помощи пациентам с остеопорозом, остеоартрозом, другими заболеваниями скелета*
- *генетика и эпидемиология остеопороза и переломов, остеоартроза*
- *патогенез метаболических заболеваний скелета*
- *диагностика нарушений минерального обмена*
- *вторичный остеопороз*
- *остеопороз у мужчин*
- *метаболические заболевания скелета у детей и подростков*
- *профилактика и лечение остеопороза, остеоартроза и других метаболических заболеваний костей и суставов*
- *остеопороз и остеоартроз в травматологии и ортопедии*
- *образовательные программы по профилактике и реабилитации*

В работе конгресса примут участие с лекциями и докладами ведущие специалисты мира и России. К участию в конгрессе приглашаются врачи различных специальностей и специалисты по реабилитации. Президент конгресса – академик РАН профессор Е.Л. Насонов

Тезисы принимаются только в электронном виде.

Начало электронной регистрации и приема тезисов 1 января 2016 г.

Окончание электронной регистрации и приема тезисов 1 мая 2016 г.

**Тезисы будут публиковаться после рассмотрения научным комитетом конгресса.
Вся информация о конгрессе на сайте www.osteoporoz.ru**

9-10 июня
2016 г.

Здание правительства Москвы,
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **конгресса** пройдет работа
ежегодной сессии для руководителей
и сотрудников региональных
сосудистых центров и первичных
сосудистых отделений

VIII Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2016

«НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ КАК ОСНОВА ЛЕЧЕБНОГО ПРОЦЕССА: СТРАТЕГИЯ, ТАКТИКА, РЕАЛИЗАЦИЯ»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ

- Фармакотерапия
- Боль. Терапия боли
- Нормализация работы сердечно-сосудистой, дыхательной систем
- Коррекция двигательных расстройств
- Коррекция когнитивных нарушений
- Коррекция эндокринных расстройств
- Лечебное питание: клиническое питание, нутритивная поддержка
- Предупреждение вторичных осложнений, связанных с неподвижностью
- Коррекционная педагогика
- Предупреждение психоэмоциональных осложнений

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

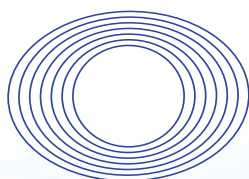
ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО
15–17 НОЯБРЯ 2016

XX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

20 ЛЕТ ОБЪЕДИНЯЯ СООБЩЕСТВО



ФГБУ РОНЦ
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА
МИНЗДРАВА РОССИИ



АОР

Ассоциация
Онкологов
России

WWW.ROSONCOWEB.RU

Эффективная
фармакотерапия. 17/2016
Ревматология, травматология
и ортопедия. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

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. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

Редакционный совет направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА,

Р.М. БАЛАБАНОВА, Б.С. БЕЛОВ,

В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ,

И.С. ДЫДЬКИНА, И.А. ЗБОРОВСКАЯ,

Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, Е.Г. ЗОТКИН,

Д.Е. КАРАТЕЕВ, О.М. ЛЕСНЯК,

Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,

Н.В. ЯРЫГИН

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СЕНИЧКИН

Руководитель направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

А. КОЧЕТКОВА (a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер С. НОВИКОВ

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8000 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

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.umedp.ru

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**

Содержание

Клиническая практика

Н.В. ТОРОПЦОВА, О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, О.А. НИКИТИНСКАЯ
Лечение остеопороза в клинической практике: фокус на бисфосфонаты 6

Клиническая эффективность

И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ
Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего
спондилита 12

Обзор

В.В. БАДОКИН, Н.П. МИХАЙЛОВА
Препараты гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза:
фокус на Хондрорепарант Гиалрипайер 18

Лекции для врачей

О.М. ЛЕСНЯК
Остеопороз у мужчин – проблема, недооцененная клинической медициной 28

Effective Pharmacotherapy. 2016.
Issue 17. Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics. Issue 1

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor for

Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

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

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 Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. KOCHETKOVA

a.kochetkova@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Practice

- N.V. TOROPTSOVA, O.V. DOBROVOLSKAYA, O.A. NIKITINSKAYA
Treatment of Osteoporosis in Clinical Practice: Focus on Bisphosphonates 6

Clinical Efficacy

- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV
The Efficacy and Safety of Nimesulide in the Treatment of Ankylosing Spondylitis 12

Review

- V.V. BADOKIN, N.P. MIKHAYLOVA
Hyaluronic Acid-Based Preparations in the Osteoarthritis Treatment: a Focus
on Chondroreparant Hyalreparir 18

Clinical Lectures

- O.M. LESNYAK
Osteoporosis in Men – a Problem Underestimated by Clinical Medicine 28

27-28
МАЯ
2016



VII СЪЕЗД
**МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ
ХИРУРГОВ-ВЕРТЕБРОЛОГОВ**

VII съезд Межрегиональной ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS) с образовательным курсом Общества исследования сколиоза (SRS Worldwide Course – 2016 (WWC))

**«ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА»**

МОСКВА

WWW.SRSRASS.RU

УСПЕЙТЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАТЬСЯ



Лечение остеопороза в клинической практике: фокус на бисфосфонаты

Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, О.А. Никитинская

Адрес для переписки: Оксана Анатольевна Никитинская, epid@irramn.ru

Лечение остеопороза – одна из важнейших задач современного здравоохранения, что связано с высокой распространенностью заболевания у лиц старше 50 лет. Основной целью терапии является снижение риска низкоэнергетических переломов. Препаратами первого выбора считаются бисфосфонаты, которые можно применять как перорально, так и парентерально. В статье представлены результаты двух независимых анкетирований об использовании бисфосфонатов в реальной клинической практике: врачей, занимающихся лечением больных остеопорозом, и пациентов, страдающих этим заболеванием. Приведены данные о применении российского дженерика золедроновой кислоты – препарата Резокластин ФС в дозе 5 мг/6,25 мл в реальной клинической практике.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, приверженность лечению, дженерики

Лечение остеопороза (ОП) – одна из важнейших задач современного здравоохранения, что связано с высокой распространенностью данного заболевания среди лиц пожилого и старческого возраста и риском переломов при низком уровне травмы, так называемых низкоэнергетических переломов. Многоцентровые плацебоконтролируемые клинические исследования показали эффективность современной патогенетической терапии ОП: значимое снижение

относительного риска переломов при длительном приеме препаратов (как минимум три – пять лет), влияющих как на костеразрушение, так и на костеобразование. Одной из основных проблем медикаментозной терапии ОП является недостаточная частота назначения патогенетических противоостеопоротических препаратов лечащими врачами. Так, по данным зарубежных исследователей, частота рекомендаций по приему лекарственных средств для лечения ОП в условиях ре-

альной клинической практики варьирует в широких пределах, однако не превышает 40% в тех случаях, когда отсутствуют дополнительные вмешательства со стороны врачей-исследователей в работу врачей системы общественного здравоохранения. В течение последних двух десятилетий препаратами первого выбора считаются бисфосфонаты. В результате их применения уменьшается костная резорбция и нормализуются процессы минерализации, как следствие, увеличивается костная масса. Кроме того, бисфосфонаты улучшают структуру кости, в первую очередь трабекулярной, приводя к увеличению ее прочности и уменьшению риска переломов.

В России сегодня доступно несколько бисфосфонатов – алендронат, ризедронат, ибандронат и золедроновая кислота. При этом последняя обладает наиболее высокой антирезорбтивной активностью, в связи с чем ее можно применять с самым большим интервалом – 12 месяцев.

Золедроновая кислота в дозе 5 мг/100 мл один раз в год внутривенно капельно применяется для лечения постменопаузального, мужского и глюкокортикостероидного остеопороза, а также для



профилактики повторных переломов, что было доказано в нескольких предрегистрационных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях.

Один из дженериков золедроновой кислоты, у которого есть показание для лечения ОП, – отечественный препарат Резокластин ФС. Он выпускается в двух дозах, одна из которых (5 мг/6,25 мл) зарегистрирована в России для лечения ОП.

Для оценки частоты назначения бисфосфонатов в реальной клинической практике авторами проведено анкетирование по специально разработанному опроснику 307 врачей шести основных специальностей, которые консультируют больных ОП. Выявлено, что наиболее часто пациентов с ОП лечат ревматологи, в течение месяца они принимали 20 [12; 40] больных, реже – эндокринологи (16 [8; 20]) и травматологи (12 [6; 18]), а гинекологи, неврологи и терапевты – в среднем по 6 больных в месяц. Таким образом, ревматологи и эндокринологи наблюдали больных ОП достоверно чаще, чем гинекологи, неврологи и терапевты ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

Среди часто назначаемых противоостеопоротических препаратов оказались препараты алендроната – 48% всех бисфосфонатов. На долю препаратов золедроновой кислоты приходилось 24%. Частота назначения любых бисфосфонатов, применяемых для лечения ОП, представлена на рис. 1.

По мнению врачей, возможными причинами отказа пациентов от лечения ОП могли быть его стоимость, что отметили 81% участников анкетирования, большое количество других принимаемых препаратов (51%), собственное суждение больных о своем состоянии (40%). Среди опрошенных специалистов 38% указали, что на приверженность лечению могут повлиять длительность планируемой терапии, 22% – возможные нежелательные явления на фоне

приема противоостеопоротических препаратов, в частности бисфосфонатов, 18% – неудобство их приема.

Еще одно анкетирование было проведено среди больных ОП. Всего опрошено 1799 пациентов (265 (15%) мужчин и 1534 (85%) женщины) старше 25 лет из пяти регионов России. Средний возраст – $63,3 \pm 8,4$ года, длительность заболевания – $2,7 \pm 1,8$ года. Лечение бисфосфонатами получал 1371 пациент, при этом большинство из них (83%) принимали алендронат перорально. Золедроновую кислоту получали 128 (9%) пациентов. Ибандронат – 109 (8%) больных, при этом большинство (7%) перорально. На долю принимавших ризедронат приходилось около 1% (рис. 2).

Среди 1229 пациентов, которые принимали пероральные бисфосфонаты в течение года до анкетирования, 442 (36%) отметили, что пропускали прием рекомендованных препаратов, что в последующем может отразиться на эффективности проводимой терапии.

Установлено, что высокая приверженность лечению ассоциируется с лучшими его результатами. Так, А.А. Попова и соавт. после обследования 404 женщин в возрасте от 47 до 59 лет выявили, что среди пациенток, не соблюдавших рекомендации по медикаментозной профилактике ОП, за два года достоверно увеличилась доля тех ($\chi^2 = 6,986$, $p = 0,017$), у кого снизилась минеральная плотность кости [1]. В другой работе анализ результатов подгрупп с разной комплаентностью продемонстрировал статистически значимое снижение риска переломов у женщин с высокой приверженностью назначенной терапии [2]. Аналогичные данные получены в исследовании, проведенном J.R. Curtis и соавт.: у больных, принимавших менее 50% рекомендованной курсовой дозы, по сравнению с больными, комплаентность которых достигала 90%, риск переломов возрастал на 40% [3].

В условиях реальной клинической практики длительное соблюдение пациентами с ОП назначений врача отмечается лишь в небольшом количестве случаев. В отчете Всемирной организации здравоохранения, посвященном лечению хронических заболеваний, включая ОП, указано, что

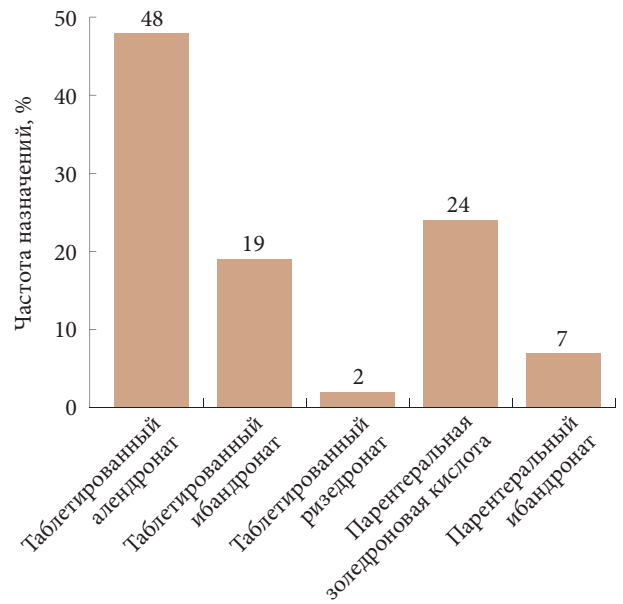


Рис. 1. Частота назначения бисфосфонатов в реальной клинической практике



Рис. 2. Частота приема пациентами бисфосфонатов в реальной клинической практике



пациенты тщательно выполняют рекомендации врачей в течение длительного времени не более чем в 50% случаев [4].

Проведенные фармакоэпидемиологические исследования показали, что приверженность противостолепоритической терапии в целом невелика. Так, в исследовании J. Sanfelix-Genovés и соавт., включавшем 630 пациенток, установлено, что только одна из двух женщин постменопаузального возраста, которым был рекомендован прием препаратов, имела хорошую приверженность лечению [5]. Аналогичные данные (приверженность 45–58% через 12 месяцев терапии) получены и в других исследованиях [6, 7].

Отдельные работы свидетельствуют о том, что более редкий прием препаратов может способствовать увеличению приверженности лечению. Например, при назначении внутривенных бисфосфонатов в режиме один раз в год пациенты получают 100% дозы при однократном введении. Однако на приверженность лечению бисфосфонатами, вводимыми внутривенно, может повлиять развитие постинфузионных симптомов (повышение температуры тела, миалгии, гриппопод-

обный синдром, головная боль, артралгии), особенно среди тех, кто ранее не принимал препараты указанной группы. Если в исследовании HORIZON-PFT [8] при введении золедроновой кислоты, например, лихорадка и миалгии наблюдались в 16 и 9% случаев соответственно, а степень выраженности симптомов варьировала от слабой до средней и в течение трех дней они исчезали, то, по данным P. Sieber и соавт. [9], частота гриппоподобной реакции у пациенток с постменопаузальными ОП, наблюдавшихся в одной из клиник Швейцарии, в среднем составляла 54%, миалгии – 69%, лихорадки – 32%. Кроме того, у 14,5% больных указанные симптомы отмечались более одной недели.

Острофазовые реакции после внутривенного введения бисфосфонатов часто являются причиной отказа пациентов от последующих инфузий. В лучшем случае они переходят на другую противостолепоритическую терапию, в худшем – остаются без таковой. Однако хорошо известно, что частота гриппоподобных реакций в значительной степени снижается при введении повторных инфузий золедроновой кислоты, что подтверждается как клини-

ческими исследованиями, так и личным опытом врачей Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой. Независимые опросы его врачей и больных ОП показали, что в России алендронат в отличие от золедроновой кислоты получил большее распространение в виде дженерических препаратов. Скорее всего, это связано с тем, что большинство дженериков золедроновой кислоты выпускаются в дозе 4 мг/5 мл, применяемой в онкологии для лечения костных метастазов и гиперкальциемии, индуцированной злокачественными опухолями. Кроме того, особенности проведения исследований при регистрации дженерических парентеральных препаратов заключаются в том, что не изучается биоэквивалентность препарата оригинальному лекарственному средству (обязательное требование для препаратов, принимаемых перорально).

Для доказательства эффективности дженериков при ОП, как парентеральных, так и пероральных, проводятся исследования по сопоставимости их влияния на минеральную плотность кости и костные маркеры.

В 2014 г. представлен ретроспективный анализ результатов открытого лечения 123 больных ОП (118 женщин и 5 мужчин) препаратом Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл (концентрат для приготовления раствора для инфузии), который показал достоверный прирост минеральной плотности кости как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедра через 12 и 24 месяца лечения. При оценке уровня маркера костной резорбции СТх выявлено его снижение в среднем на 78% уже через три месяца после внутривенного введения препарата. Уже через шесть месяцев после введения отмечалось снижение боли в спине. Достигнутый результат сохранялся и в последующем. За время наблюдения не зафиксировано достоверного снижения роста больных. Гриппоподобный синдром при введении дженерика золедро-

NB

Резокластин ФС: показания к применению

Резокластин ФС применяется:

- ✓ при гиперкальциемии (концентрация скорректированного по альбумину сывороточного кальция – ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л), индуцированной злокачественными опухолями;
- ✓ метастатическом поражении костей при злокачественных солидных опухолях и миеломной болезни (для снижения риска патологических переломов; компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и для снижения потребности в проведении лучевой терапии);
- ✓ постменопаузальной форме первичного ОП;
- ✓ сенильной форме первичного ОП;
- ✓ вторичном ОП;
- ✓ костной болезни Педжета

РЕЗОКЛАСТИН

золедроновая кислота 5 мг



- Препарат первой линии лечения остеопороза
- Одна внутривенная 15-минутная инфузия в год

Показания к применению:

- Постменопаузальный остеопороз
- Сенильный остеопороз
- Вторичный остеопороз
- Костная болезнь Педжета



ЛСР-003578/10-290410

Условия отпуска из аптек: отпускается по рецепту


Ф-СИНТЕЗ

ЗАО "Ф-СИНТЕЗ" Россия, 143422, Московская область,
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80
e-mail: info@f-sintez.ru, www.f-sintez.ru

Реклама



новой кислоты отмечался у 38% пациентов, миалгия – примерно у 13%, после второй инфузии число больных с указанными нежелательными явлениями значительно сократилось – до 1,8 и 5,3% соответственно [10].

В России было проведено еще одно исследование по сравнению эффективности Резокластина ФС и оригинального препарата у пациентов с низкоэнергетическими переломами тел позвонков и постменопаузальным ОП [11]. Его результаты продемонстри-

ровали сопоставимую эффективность препаратов в отношении влияния на минеральную плотность костной ткани как позвоночника, так и проксимального отдела бедра. При этом у больных, принимавших отечественный препарат, нежелательные явления после введения регистрировались достоверно реже, чем в группе принимавших оригинальный препарат.

В заключение следует отметить, что бисфосфонаты как класс антирезорбтивных препара-

тов, применяемых для лечения ОП, представлены несколькими лекарственными средствами с разными способами введения и режимом дозирования. Это позволяет выбрать для каждого конкретного пациента то, которое будет способствовать наилучшей приверженности длительному лечению. Золедроновая кислота, вводимая внутривенно один раз в год, может быть препаратом выбора, особенно у пожилых больных при наличии полифармации и когнитивных нарушений. ☺

Литература

1. Попов А.А., Изможерова Н.В., Фоминых М.И. Оценка влияния приверженности рекомендациям по профилактике остеопороза на минеральную плотность костей предплечья и частоту коморбидной патологии в лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2009. № 1. С. 23–26.
2. Spangler M., Phillips B.B., Ross M.B., Moores K.G. Calcium supplementation in postmenopausal women to reduce the risk of osteoporotic fractures // Am. J. Health Syst. Pharm. 2011. Vol. 68. № 4. P. 309–318.
3. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101.038 new bisphosphonate users // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 9. P. 1435–1441.
4. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
5. Sanfeliix-Genovés J., Gil-Guillén V.F., Orozco-Beltran D. et al. Determinant factors of osteoporosis patients' reported therapeutic adherence to calcium and/or vitamin D supplements: a cross-sectional, observational study of postmenopausal women // Drugs Aging. 2009. Vol. 26. № 10. P. 861–869.
6. Kothawala P., Badamgarav E., Ryu S. et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis // Mayo Clin. Proc. 2007. Vol. 82. № 12. P. 1493–1501.
7. Van Boven J.F., de Boer P.T., Postma M.J., Vegter S. Persistence with osteoporosis medication among newly-treated osteoporotic patients // J. Bone Miner. Metab. 2013. Vol. 31. № 5. P. 562–570.
8. 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.
9. 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.
10. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Бахарев И.В. и др. Анализ клинического опыта применения отечественного дженерика золедроновой кислоты для лечения остеопороза // Лечащий врач. 2014. № 5 // www.lvrach.ru/2014/05/15435976/.
11. Кочиш А.Ю., Иванов С.Н. Сравнительное исследование эффективности отечественного генерика и оригинального препарата золедроновой кислоты у пациенток с малоэнергетическими переломами тел позвонков и постменопаузальным остеопорозом // Фарматека. 2014. № 10-2. С. 24–29.

Treatment of Osteoporosis in Clinical Practice: Focus on Bisphosphonates

N.V. Toroptsova, O.V. Dobrovolskaya, O.A. Nikitinskaya

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Contact person: Oksana Anatolyevna Nikitinskaya, epid@irramn.ru

Treatment of osteoporosis is one of the most important goals for modern health care due to its high incidence rate in persons over 50. Mainly, it is aimed at lowering risk of low-energy fractures. Oral and parenteral bisphosphonates are considered as the first choice drugs. Here, we present the results from two independent questionnaire survey on using bisphosphonates in a real-life clinical practice: completed by medical doctors dealing with treatment of patients with osteoporosis as well as patients suffering from osteoporosis. The data on using in a real-life clinical practice a Russian generic drug of zoledronic acid such as Rezoklastin FS at dose of 5 mg/6.25 ml are presented.

Key words: osteoporosis, bisphosphonates, compliance to treatment, generic drugs

IV МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ



Междисциплинарный подход
к патологии органов головы и шеи.
Консенсус решений

25–27 МАЯ 2016, МОСКВА
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Онкология
- Нейрохирургия
- Офтальмология
- Реконструктивная и пластическая хирургия
- Челюстно-лицевая хирургия
- Стоматология
- Комбинированное лечение опухолей головы и шеи
- Дерматология
- Эндокринология
- Оториноларингология
- Лучевая диагностика
- Общие вопросы
- Радиотерапия
- Сопроводительная терапия
- Регенеративная медицина
- Морфология
- Анестезиология
- Нутрициология
- Конференция общества помощи пациентам с опухолями головы и шеи

ОРГАНИЗАТОР



СООРГАНИЗАТОРЫ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Координатор – Эльвира Агаларова
eagalarova@ctogroup.ru
+7 (495) 960-21-90, доб.139

WWW.HEADANDNECK2016.RU



Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением суставов позвоночника и ведущее к быстрой инвалидизации пациентов молодого, трудоспособного возраста. Основополагающим компонентом терапии АС является длительный непрерывный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Препараты Найз для системного и топического применения зарекомендовали себя как эффективные и безопасные НПВП при АС. При индивидуальном подборе дозы число больных, ответивших на лечение, достигает 93%. Препараты хорошо переносятся.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, Найз, Найз гель

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением суставов позвоночника, околопозвоночных тканей и крестцово-подвздошных сочленений с анкилозированием межпозвоночных суставов и развитием кальцификации спинальных связок. Распространенность АС в разных странах составляет 0,5–2%. Чаще АС развивается у мужчин в возрасте 15–30 лет. Соотношение мужчин с АС и женщин с АС в среднем составляет 9:1. Показатель заболеваемости – 66,8 на 100 тыс. взрослого населения. При этом преимущественно это пациенты молодого, трудоспособного возраста [1, 2].

Этиология АС до конца неизвестна. В развитии заболевания большое значение отводится генетическим факторам, в частности антигену гистосовместимости HLA-B27. Последний встречается у 90–95% больных, примерно у 20–30% их родственников и лишь у 7–8% в общей популяции. Обсуждается также роль инфекционных факторов. Так, получены данные о значимости некоторых штаммов *Klebsiella* и других видов энтеробактерий в развитии периферического артрита у больных АС.

Существует несколько концепций, объясняющих связь между носительством антигена гистосовместимости HLA-B27 и АС. Согласно гипотезе антигенной мимикрии

рецепторное сходство между антигеном HLA-B27 и микробным антигеном может способствовать его длительной персистенции в организме и стимулировать развитие аутоиммунного процесса. При этом происходит повреждение клеток или тканей, в которых имеются молекулы этого антигена, и синтезируются аутоантитела. Образующиеся циркулирующие иммунные комплексы приводят к развитию иммунного воспаления и повреждению крестцово-подвздошных сочленений, хрящевого и связочного аппарата позвоночника, синовиальных оболочек суставов и внутренних органов [3].

Согласно ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society – Международное общество по изучению спондилоартритов) для пациентов с болью в спине продолжительностью три месяца и более и возрастом начала заболевания до 45 лет классификационными критериями аксиального спондилоартрита являются сакроилеит, подтвержденный результатами магнитно-резонансной томографии (активное (острое) воспаление, характерное при спондилоартрите) или рентгенографии (достоверный сакроилеит по Нью-Йоркским критериям), плюс один и более признаков спондилоартрита или наличие HLA-B27 плюс два и более признака спондилоартрита. К признакам последнего относятся воспалительная боль в спине,



артрит, энтезит (пяточный), увеит, дактилит, псориаз, болезнь Крона/язвенный колит, хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), отягощенный семейный анамнез по заболеванию, наличие антигена HLA-B27 [4].

Ведущее место в терапии АС согласно рекомендациям ASAS/EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) занимает кинезитерапия – терапия движением. Она направлена на сохранение подвижности позвоночника, его разгрузку, активацию диафрагмального дыхания. Лечебная физкультура должна проводиться осторожно – начинаться с малых объемов движений, желательно два-три раза в день. Необходимо избегать подъема тяжестей, прыжков, бега. Больным показаны прогулки на лыжах, плавание в бассейне. Необходимо обучать больных методам релаксации. Роль других нефармакологических методов лечения (физиотерапии, массажа, акупунктуры и др.) не доказана, поэтому они не рекомендуются для ежедневного применения.

Основными целями лекарственной терапии считаются уменьшение (купирование) воспаления, улучшение самочувствия, увеличение функциональных возможностей и замедление (предотвращение) структурных повреждений. В соответствии с рекомендациями ASAS/EULAR и Ассоциации ревма-

тологов России медикаментозная терапия АС включает использование НПВП, анальгетиков, глюкокортикостероидов, болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов – сульфасалазина, метотрексата, лефлуномида (при наличии периферических проявлений, таких как артрит, энтезит), а также генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), – инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба и голимумаба [5, 6].

Первое место в терапии АС занимают НПВП [7, 8]. Роль НПВП в лечении АС согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России представлена в табл. 1.

Данные последних исследований свидетельствуют не только об анальгетическом действии НПВП, но и об их способности замедлять прогрессирование АС [7]. Длительный непрерывный прием требует применения НПВП с доказанной эффективностью и безопасностью.

Согласно данным литературы, одним из наиболее популярных НПВП в России является нимесулид [9]. Этот препарат обладает быстрым обезболивающим и выраженным противовоспалительным действием, что особенно важно при длительной терапии.

Доказано, что совместное применение Найза в форме таблеток и в форме геля усиливает лечебный эффект и способствует быст-

рому купированию боли и воспаления [10].

Основа Найз геля представлена изопропиловым спиртом, который позволяет действующему веществу быстро проникать глубоко в ткани. Уже через 15 минут Найз гель практически полностью всасывается с поверхности кожи и концентрируется в месте воспаления.

Найз гель оказывает местное обезболивающее и противовоспалительное действие, способствует уменьшению утренней скованности суставов и припухлости при периферическом варианте АС.

Нимесулид для перорального применения (4-нитрофеноксиметаносульфонилид) имеет относительно высокий показатель кислотности (рКа 6,5) и умеренную липофильность, что обуславливает его низкий ультракороткий эффект. Нимесулид относится к НПВП с коротким периодом полувыведения (1,22–3,17 часа). Наличие в молекуле нимесулида метилсульфоновой группы делает его нейтральным (рН 6,5), то есть более безопасным для слизистой оболочки желудка по сравнению с другими НПВП, обладающими свойствами кислот. Благодаря биохимическим свойствам нимесулид легко проникает в очаги воспаления, особенно в ткани сустава и связочного аппарата позвоночника, где его концентрация оказывается выше, чем в плазме крови [11]. Важно отметить, что

Таблица 1. Применение НПВП при АС

Рекомендации	Уровень доказательности
АС является, вероятно, единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме лечения ингибиторами ФНО-альфа	В
НПВП являются препаратами первой линии у больных АС	В
НПВП должны быть назначены больному АС сразу после постановки диагноза, независимо от стадии заболевания	А
У пациентов с персистирующей активностью АС терапия НПВП должна быть длительной	А
Непрерывный прием НПВП замедляет прогрессирование болезни, в то время как прием по требованию, то есть при болях, на прогрессирование практически не влияет	В
При назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярный риск, наличие желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний почек	А



нимесулид не влияет на выработку гистамина и поэтому не вызывает развития аспириновой астмы.

Найз отличает высокая биодоступность. Через 30 минут после приема внутрь его концентрация в крови составляет 25–80% от максимального уровня и отмечается анальгетический эффект. Пик концентрации и наибольшее анальгетическое действие наблюдаются через один – три часа [12]. Основным фармакологический эффект НПВП – блокада циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Этот фермент активно синтезируется клетками воспалительного ответа в очагах повреждения и воспаления. Он отвечает за синтез важнейших медиаторов боли и воспаления – простагландинов.

Ассоциированные с приемом НПВП осложнения (прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта) в основном определяются блокадой структурной формы ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза организма [11].

Нимесулид, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 и относительно слабо воздействующий на структурную

ЦОГ-1 слизистой оболочки желудка, эффективно блокирует ее активность в очагах воспаления и тканевого повреждения [12].

Установлено, что нимесулид способен блокировать синтез основных провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, ФНО-альфа), участвующих в патогенезе АС [12].

Наряду с выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием нимесулид характеризуется хорошей переносимостью [13, 14]. Гепатотоксичность нимесулида не выше таковой неселективных НПВП (нНПВП) [13]. Результаты крупного эпидемиологического исследования, в которое было включено 397 537 пациентов, получавших различные НПВП, свидетельствуют, что гепатотоксичность нимесулида не превышает таковую других НПВП. Указанный риск при расчете на 100 тыс. пациенто-лет составил 35,3 для нимесулида, 39,2 для диклофенака и 44,6 для ибупрофена [15]. В другом исследовании, проведенном также на большой когорте пациентов (n = 461), получавших НПВП, показано, что серьезные гепатотоксические осложнения при приеме нимесулида развивались значительно реже, чем при использовании диклофенака и ибупрофена – у 9, 12 и 18 пациентов соответственно [13].

Коморбидность у 220 пациентов с достоверным АС (по Нью-Йоркским критериям), длительно получавших нимесулид, изучалась Р.М. Балабановой и М.В. Подрядновой [16]. Средний возраст участников исследования составил $35,1 \pm 9,7$ года, длительность заболевания – 73 (5–396) месяца, активность по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – $4,6 \pm 2,1$.

Терапию ЦОГ-2-селективными НПВП (сНПВП) получали ранее 120 (55%) пациентов, ЦОГ-2-неселективными НПВП – 95 (43%). Среди сНПВП большинство принимали Найз в дозе 200 мг/сут, среди нНПВП – диклофенак в дозе 100 мг/сут.

Опрос пациентов показал, что при назначении нНПВП врачи одновременно рекомендовали прием гастропротекторов, преимущественно ингибиторов протонной помпы, в то время как при назначении сНПВП гастропротективную терапию не проводили.

Для уточнения состояния желудочно-кишечного тракта у половины пациентов проведено эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки. Результаты исследования продемонстрировали, что длительный прием нимесулида не вызывал повышения уровня печеночных ферментов. При эзофагогастродуоденоскопии антральный гастрит выявлен у 23,6% больных, эрозии слизистой оболочки желудка – у 13%, язвенная болезнь желудка вне обострения – у 3,6% больных. Терапия нимесулидом не приводила к повышению артериального давления (АД) даже у больных, имевших в анамнезе артериальную гипертензию. У 2,5% пациентов четкой связи повышения АД с приемом нимесулида не отмечено, так как пациенты ранее использовали и другие НПВП, преимущественно диклофенак, в связи с болевым синдромом.

NB

Найз: показания к применению

Препарат Найз применяется:

- ✓ при ревматоидном артрите;
- ✓ суставном синдроме при обострении подагры;
- ✓ псориатическом артрите;
- ✓ анкилозирующем спондилоартрите;
- ✓ остеохондрозе с корешковым синдромом;
- ✓ остеоартрозе;
- ✓ миалгии ревматического и неревматического генеза;
- ✓ воспалении связок, сухожилий, бурситах, в том числе посттравматическом воспалении мягких тканей;
- ✓ болевом синдроме различного генеза (в том числе в послеоперационном периоде, при травмах, альгодисменорее, зубной боли, головной боли, артралгии, люмбоишалгии)



Полученные данные свидетельствуют о том, что нимесулид обладает хорошей переносимостью, что позволяет назначать его на длительный срок. Однако следует контролировать состояние желудочно-кишечного тракта, показатели АД, чтобы предупредить развитие возможных нежелательных явлений, характерных для всей группы НПВП.

Авторами статьи была изучена безопасность применения Найза при длительной терапии хронической боли [17]. В исследовании сравнивали гемодинамические показатели у больных остеоартрозом ($n=40$) на фоне применения в течение месяца Найза или диклофенака. При этом 23 из них имели сопутствующую артериальную гипертонию.

Больные всех подгрупп были сопоставимы по локализации остеоартроза, рентгенологической стадии заболевания. Пациенты с остеоартрозом и артериальной гипертонией были примерно на 10 лет старше пациентов с нормальным уровнем АД.

Доза Найза составляла 200 мг/сут, диклофенака – 100 мг/сут. Для лечения артериальной гипертонии всем больным группы 2 назначен Ренитек (эналаприл) в дозе 5–10 мг два раза в сутки.

До назначения НПВП и через месяц исследования помимо клинического осмотра и оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) проводили электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование АД, импедансометрическую кардиографию (ИМК), определяли уровень десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови по методике

J. Hladovec (1978), состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой (проба с нитроглицерином) вазодилатации (ЭЗВД, ЭНВД) плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения.

Через месяц лечения статистически значимых различий в отношении уменьшения боли по ВАШ на фоне приема Найза или диклофенака не отмечено ($p > 0,05$). При применении Найза большими остеоартрозом без артериальной гипертонии (подгруппа 1А) среднее суточное систолическое АД и среднее дневное систолическое и диастолическое АД повышались в пределах нормы, субъективные ощущения отсутствовали. В подгруппе 1Б, получавшей диклофенак, отмечено более значимое увеличение систолического и диастолического АД, как среднесуточного, так и среднедневного ($p < 0,05$), что сопровождалось ухудшением самочувствия. Одному больному потребовалось назначение гипотензивной терапии.

Среди больных остеоартрозом и артериальной гипертонией, получавших Найз (подгруппа 2А), статистически значимого увеличения уровня АД зарегистрировано не было. Среди таковых получавших диклофенак (подгруппа 2Б) достоверно увеличились уровень среднесуточного систолического ($p < 0,01$) и уровень среднедневного АД ($p < 0,05$), при этом индекс площади систолического АД за сутки увеличился более чем в два раза ($p < 0,05$), а диастолического АД – почти в три раза ($p < 0,05$), что свидетельствовало о стабильности повышения АД в течение суток. Указанные изменения АД сопровождалось ухудшением самочувствия,

появлением одышки, отеков нижних конечностей. Пациентам требовалась коррекция гипотензивной терапии (увеличение дозы Ренитека или применение комбинированной терапии).

При изучении параметров системной гемодинамики в подгруппах больных, получавших Найз, существенных изменений не выявлено. В подгруппе 1Б отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение общего периферического сопротивления, снижение параметров, отражающих общую производительность сердца: сердечного и ударного индексов, а также существенное увеличение объемов внеклеточной жидкости. Еще более значимая отрицательная динамика показателей системной гемодинамики выявлена в подгруппе 2Б.

При сравнительном анализе влияния Найза и диклофенака на функцию эндотелия у пациентов с остеоартрозом и артериальной гипертонией установлено, что прием Найза не влиял на показатели ЭЗВД и ЭНВД, тогда как прием диклофенака способствовал изменению ЭЗВД, ЭНВД и количества десквамированных эндотелиоцитов. При этом полученные данные были статистически значимы ($p < 0,05$) (табл. 2). Следовательно, неселективный ингибитор ЦОГ-2 диклофенак достоверно ухудшает функцию эндотелия. Механизмы такого влияния остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Полученные данные подтвердили, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, к которым относится препарат Найз, положительно влияет на состояние эндотелия

Таблица 2. Динамика показателей эндотелиальной функции у больных остеоартрозом и эссенциальной артериальной гипертонией

Показатели эндотелиальной функции	Группа Найза		Группа диклофенака	
	исходно	через месяц	исходно	через месяц
ЭЗВД	8,0 ± 3,0	8,1 ± 2,3	8,4 ± 1,9	7,6 ± 2,8*
ЭНВД	17,8 ± 2,1	17,2 ± 1,3	17,0 ± 2,4	16,8 ± 2,4*
Десквамированные эндотелиоциты	5,99 ± 3,4	6,4 ± 1,2	6,95 ± 1,97	7,72 ± 2,16*

* $p < 0,05$.



сосудов. Больным с риском развития тромбозов эти препараты должны назначаться с низкими дозами аспирина. Однако такая терапия может привести к увеличению частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, поэтому требуется тща-

тельное наблюдение за указанными больными: эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта, мониторинг параметров гемодинамики, проведение профилактических мероприятий. Таким образом, препараты Найз для системного и местного приме-

нения (Найз гель) зарекомендовали себя как эффективные и безопасные НПВП в лечении АС. При индивидуальном подборе дозы количество больных, ответивших на терапию, достигает 93%. Кроме того, отмечается ее хорошая переносимость. ☺

Литература

1. Van der Heijde D., Maksymowych W.P. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 6. P. 949–954.
2. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48. № 2. С. 43–48.
3. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 4. С. 365–367.
4. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. 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.
5. Zochling J., Van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. № 4. P. 442–452.
6. Ревматология. Национальное руководство // под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. 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.
8. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Болезнь Бехтерева // Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989.
9. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 9. С. 89–95.
10. Бадюкин В.В. Применение нимесулида в ревматологической практике: фокус на безопасность // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 31. С. 1964–1968.
11. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // Inflammopharmacology. 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
12. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // Drug Saf. 2001. Vol. 24. № 14. P. 1081–1090.
13. Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P. et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study // Drug Saf. 2013. Vol. 36. № 2. P. 135–144.
14. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 21. С. 1466–1471.
15. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // BMJ. 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
16. Балабанова Р.М., Подряднова М.В. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите // Современная ревматология. 2014. № 4. С. 86–89.
17. Мазуров В.И., Лула А.М. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния Найза (нимесулида) и у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией, кафедра терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда СПб. МАПО. СПб., 2007.

The Efficacy and Safety of Nimesulide in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Irina Borisovna Belyayeva, belib@mail.ru

Ankylosing spondylitis (AS) – a chronic systemic disease characterized by inflammatory lesions of the spine and joints leading to rapid disability younger, working-age patients. A fundamental component of therapy AS is a long continuous use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Nise drug for systemic and topical application has proved to be an effective and safe NSAIDs in the AS. When individual selection of doses of the number of patients responding to treatment, up to 93%, and the drug is well tolerated.

Key words: ankylosing spondylitis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, Nise, Nise gel

Найз®



Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)

150.000.000

упаковок препарата



Доверие, основанное на опыте

★ <http://lnt.imshealth.com>

Препараты гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза: фокус на Хондрорепарант Гиалрипайер

В.В. Бадокин¹, Н.П. Михайлова²

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

Хондрорепаранты – новый класс препаратов на основе солей гиалуроновой кислоты, модифицированных низкомолекулярными биоактивными соединениями. В статье рассматривается технология производства препаратов Хондрорепарант® Гиалрипайер®, а также представлены результаты исследований их эффективности и безопасности при разных этиологических формах остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, локальная инъекционная терапия, внутрисуставные инъекции, симптом-модифицирующие препараты, хондропротекторы, гиалуроновая кислота, гиалуронат, Хондрорепарант Гиалрипайер

Введение

Остеоартроз (ОА) лидирует по своей распространенности среди других ревматических болезней. Он рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание синовиальных суставов с поражением прежде всего гиалинового хряща и субхондральной кости в результате воздействия комплекса биомеханических,

биохимических, микроциркуляторных и/или генетических факторов [1]. В основе патогенеза ОА лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава, в особенности в гиалиновом хряще – основном плацдарме патологических изменений. В последние годы обсуждается также теория об участии в пато-

генезе разрушения гиалинового хряща сниженного кровотока в субхондральной кости.

Истинную распространенность ОА оценить трудно, поскольку отсутствует параллелизм между клинической симптоматикой и данными рентгенографии суставов, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковых методов, а также макро- и микроскопическими показателями, полученными при проведении артроскопии или биопсии синовиальной оболочки. Так, у многих пациентов при рентгенпозитивности не наблюдаются клинические проявления заболевания. Напротив, при выраженной клинической картине может отмечаться рентгеннегативность. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям распространенность симптоматического ОА коленного сустава в популяции составляет примерно 10%, тазобедренного – 5–7% [2]. В то же время выявля-



ется тенденция к дальнейшему увеличению распространенности ОА вследствие увеличения продолжительности жизни и нарастания процентного соотношения лиц с ожирением в возрасте 60 лет и старше.

При ОА прежде всего поражаются нагрузочные (коленные и тазобедренные) суставы, что значительно ухудшает качество жизни больных и представляет серьезную социально-экономическую проблему [3]. Несмотря на то что заболевание непосредственно не влияет на жизненный прогноз, оно является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидизации, уступая в этом только ишемической болезни сердца. В отчете Всемирной организации здравоохранения о социальных последствиях заболеваний опорно-двигательного аппарата указывается, что ОА коленных суставов занимает четвертое место среди причин нетрудоспособности у женщин и восьмое – у мужчин [4].

Заинтересованность всех структур, составляющих сустав, который можно рассматривать как самостоятельный орган, приводит к различным механизмам возникновения боли, одного из ведущих симптомов этого заболевания. Так, поражение субхондральной кости способствует развитию боли путем возникновения внутрикостной гипертензии и микропереломов, сформировавшиеся остеоциты приводят к травматизации чувствительных нервов, а поражение периартикулярных мышц сопровождается их спазмом. Однако ведущее значение в происхождении боли и прогрессирующей хронизации заболевания принадлежит воспалению, которое имеет первостепенное значение в развитии и прогрессировании ОА [5].

Индивидуализированная терапия ОА во многом обусловлена его фенотипом или его гетерогенностью. Выделяют следующие фенотипы заболевания:

- первичный (идиопатический) и вторичный ОА;

- локализация: гонартроз, коксартроз, остеоартроз суставов кистей, полиостеоартроз и т.п.;
- характер прогрессирования;
- основная причина (или причины) болевого синдрома;
- наличие, выраженность и локализация воспаления (синовит, периартрит);
- коморбидность;
- наличие и выраженность функциональной недостаточности, определение ее ведущей причины.

Лечение пациента с ОА представляет сложную задачу и включает комплекс мероприятий, состоящих из программы физической реабилитации (ограничение нагрузки, стабилизация пораженного сустава, коррекция ортопедических нарушений) и назначение препаратов, направленных на уменьшение боли и замедление структурных повреждений в тканях сустава.

Большое значение в терапии отводится воздействию на метаболизм хрящевой ткани с целью восстановления баланса между нагрузкой и репаративными возможностями хондроцитов. Для этой цели используются медленно действующие или хондропротективные (хондроактивные) препараты.

Применение гиалуронов в артрологии

Соли гиалуроновой кислоты (ГК) широко используются в клинической практике с начала 80-х гг. прошлого века. Терапевтическая активность ГК доказана во многих рандомизированных контролируемых исследованиях.

В настоящее время это соединение входит в перечень препаратов, рекомендуемых Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR), Международной организацией по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International – OARSI) (уровень доказательности 1b) [6–8].

ГК образует ось гигантской молекулы протеогликана, являющейся вместе с коллагеном основным биополимером соединительной ткани в целом и суставного хряща в частности. Протеогликан представляет собой супермолекулу, состоящую из субъединиц агрекана и линейного сульфатированного полимера ГК [9, 10]. В линейной форме ГК секретируется синовиальной оболочкой в полость сустава, где является основным видом макромолекул. Именно ГК ответственна за уникальные вязкоэластичные свойства нормальной синовиальной жидкости, которая без ГК представляет собой простой диализат плазмы. *In vivo* полисахарид постоянно находится на поверхности суставного хряща и синовиальной оболочки, действуя как лубрикант и поглотитель механических нагрузок. Данное свойство чрезвычайно важно, так как механический стресс способствует не только продукции металлопротеиназ – одних из основных молекул, ответственных за дегенерацию хряща, но и экспрессии провоспалительных цитокинов. Кроме того, ГК является облигатным компонентом для хондроцитов в процессе синтеза протеогликанов гиалинового хряща.

В синовиальной жидкости неизменного сустава высокая концентрация гиалуронана с большой молекулярной массой (2–4 мг/мл) обеспечивает механическую защиту клеток хряща. Постепенная утрата фибробластами полноценной синтетической функции и, как следствие, уменьшение молекулярной массы и концентрации гиалуронана в синовиальной жидкости – одни из ведущих звеньев патогенеза ОА. Введение в полость сустава высокомолекулярной ГК в высокой концентрации способствует восстановлению вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости. Вновь образованная ГК восстанавливает гомеостаз сустава.

Потенциальная способность гиалуронана влиять на метаболизм хрящевой ткани позволяет отнес-

Ревматология



Рис. 1. Механизм действия формул Хондрорепаратн Гиалрипайер

ти его к средствам патогенетической терапии ОА [9]. Противовоспалительный потенциал ГК реализуется через снижение уровня простагландинов, прежде всего ПГЕ2, ослабление экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α), подавление синтеза металлопротеиназ с одновременным стимулированием синтеза тканевых ингибиторов этих эндопептидаз. Кроме того, гиалуронан снижает образование оксида азота, подавляет экспрессию цитокина RANTES (Regulated on Activation Normal T-Expressed and Secreted).

Хондрорепаратн® Гиалрипайер®. Формула препарата

Сотрудники Международного научно-исследовательского центра инновационных технологий «МАРТИНЕКС» и Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова разработали серию уникальных формул с запатентованным составом Гиалрипайер. Линейка препаратов Хондрорепаратн Гиалрипайер прошла доклинические и первые клинические исследования.

Репаранты – новый класс препаратов на основе ГК биосинтетического происхождения, модифицированной низкомолекулярными соединениями. При их создании был использован метод твердофазного реакционного смешения. Твердотельный метод сшивания и модифицирования (стабилизация)

солей ГК разработан в 2007 г. российскими учеными [10, 11]. Данная технология позволяет получать стабильные препараты на основе механополимеров.

При твердофазной стабилизации (механосинтезе) ГК не применяются химические агенты с полимеризующими свойствами, что обеспечивает хорошую переносимость и высокую безопасность препаратов. Модифицированная ГК с «нашитыми» низкомолекулярными соединениями не распознается тканевыми гиалуронидазами, в результате чего повышается ее эффективность благодаря замедлению энзимной биодеградации в тканях.

Хондрорепаратн Гиалрипайер способствует формированию локального депо активных элементов с адресной доставкой и пролонгированным действием (до трех недель) и, как следствие, запуску каскадных механизмов репарации соединительной ткани.

Хондрорепаратн Гиалрипайер-02 содержит модифицированную ГК высокой степени очистки, аскорбилфосфат магния, L-пролин, L-лизин и глицин. L-пролин – протеиногенная аминокислота. Он участвует в синтезе коллагена и обладает антиоксидантными свойствами. L-лизина гидрохлорид также обладает протеиногенными свойствами и стимулирует формирование коллагена и эластина. Глицин участвует в синтезе коллагена и улучшает процессы регенерации (рис. 1). В состав

Хондрорепаратн Гиалрипайер-10 помимо модифицированной ГК входят цинк, аскорбилфосфат натрия, L-цистеин, L-глутатион, то есть триада активных антиоксидантов с внеклеточной и внутриклеточной синергической активностью.

Исследование эффективности и переносимости новых гелевых препаратов линейки Хондрорепаратн Гиалрипайер проводилось как на лабораторных животных, так и у больных ОА.

Анализ результатов доклинических исследований

Целями доклинического исследования *in vivo* на крысах-самцах линии Вистар стали изучение и оценка репаративных свойств препаратов в условиях, наиболее приближенных к условиям их практического применения, для возможности экстраполяции результатов на организм человека (свидетельство об аккредитации Росздравнадзора от 18.02.2011). В данном исследовании проводилось моделирование патологии коленного сустава, а именно воспаления и травмы, с последующим лечением препаратами Гиалрипайер-02 и Гиалрипайер-10 (внутрисуставное введение) и анализом их влияния на репаративные процессы в хряще.

Две различные экспериментальные патологии коленного сустава на разных группах животных получали путем моделирования травмы (использовали ланцет LifeScan для взятия крови) и воспалительного процесса (в полость сустава однократно вводили 0,02 мл стерильного 1,5%-ного раствора лиофилизированного липополисахарида *Escherichia coli* на физрастворе). Схема лечения моделей двух типов патологии включала двукратное введение в полость сустава с трехдневным интервалом Гиалрипайер-02 или Гиалрипайер-10. Животным контрольной группы вводили нативную ГК. Часть животных выводили из эксперимента на сроке формирования патологических

изменений в суставах для гистологического подтверждения факта моделирования. Вторая серия выведения проводилась на седьмые сутки после курса инъекций с последующим морфологическим исследованием образцов гиалинового хряща [12].

Гистологическое исследование модели травмы сустава показало, что повреждение затрагивает поверхностный и промежуточный слои хряща. Отсутствует четкое разграничение слоев гиалинового хряща; наблюдаются признаки деструкции хондроцитов, дистрофических и некробиотических изменений. Дистрофические изменения превалируют над воспалительными. Воспаление имеет преимущественно продуктивный характер (рис. 2А). При исследовании модели воспаления сустава воспалительные и поствоспалительные изменения превалируют над дистрофическими и некробиотическими. Четко определяются зона деструкции (изъязвления хряща), резкое полнокровие сосудов и застойные явления в лимфатических сосудах. В местах погибших хондроцитов – набухшие пучки коллагеновых волокон, местами пучки настолько отекают, что превращаются в эозинофильную массу, напоминающую очаги фибриноида (рис. 2Б).

Авторы установили, что Гиалрипайер-02 и Гиалрипайер-10 обладают выраженным репаративным эффектом: ускоряют восстановление хрящевой ткани из полнослойных дефектов при обоих типах патологического процесса. В то же время в контрольной группе выраженные изменения тканей сохраняются. Так, после проведенного лечения модели травмы препаратом Гиалрипайер-10 гистологическое исследование показало полное восстановление поверхности хряща, полярности и рядности хондроцитов. Визуализируются четкие, среднего размера ядра клеток, суженные сосуды микроциркуляторного русла, рыхлая соединительная ткань с мелкими сосудами, сосудистый спазм,

отсутствие фиброза (рис. 2В). Морфологически результат лечения модели артрита выражается в практически полном восстановлении целостности хряща, очаговой пролиферации хондроцитов, формировании и восстановлении полярности и рядности хряща. Выявляются также компактное межклеточное вещество с большей базофильностью, сосудистый спазм, целые костные балки без дистрофических изменений (рис. 2Г).

Более значимый эффект репарации при использовании Гиалрипайер-10 может быть объяснен его антиоксидантным действием. Этот факт подтверждают данные, что окислительный стресс участвует в деструкции хрящевой ткани и снижении ее репаративного потенциала. В то же время при предварительной оценке влияния исследуемых препаратов на интактный сустав без моделирования морфологически было показано, что препарат не вызывает патологических процессов в здоровых тканях. После его введения структурная организация сустава остается сохранной,

дисплазия соединительной ткани и нарушение трофики гиалинового хряща не наблюдаются [12, 13].

В другой серии исследований оценивалось влияние нативной ГК и ее модифицированных формул на биологическую ткань и клеточные линии.

При субдермальном введении животным наблюдалось равномерное распределение всех исследуемых препаратов с пропитыванием подкожной жировой клетчатки и соединительной ткани. Ответ тканей на повреждение и введение препарата сопровождался умеренной нейтрофильной инфильтрацией, в динамике сменяющейся на лимфоцитарно-макрофагальную. Морфологически уже на третьи сутки отмечались пролиферация фибробластов и образование новых капилляров. Указанные процессы оказались наиболее выраженными при введении гелей на основе модифицированной ГК. Так, гистологическое исследование реакции соединительной ткани животных на третьи сутки после субдермального вве-

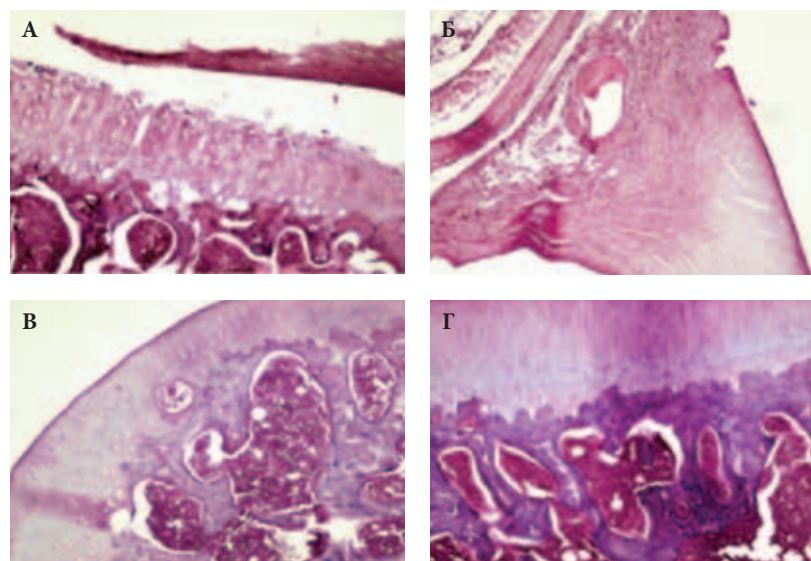


Рис. 2. Гистологическое исследование тканей экспериментальных животных моделей до и после введения геля Хондрорепарант Гиалрипайер-10 (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$): А – модель травматического повреждения хряща, Б – модель неадьювантного артрита, В – результат лечения модели травматического повреждения, Г – результат лечения модели неадьювантного артрита

дения геля модифицированной аскорбилфосфатом ГК по сравнению с введением геля нативной ГК показало усиление пролиферации фибробластов и новообразование капилляров (рис. 3А). При проведении электронной микроскопии фрагментов тканей, взятых на третьи сутки после интрадермального введения геля ГК, модифицированной аскор-

билфосфатом и глутатионом, визуализировались фибробласты с выраженной гиперплазией эндоплазматического ретикулума, вблизи которых определялись новообразованные коллагеновые фибриллы (рис. 3В), а также новообразованные капилляры без патологических изменений (рис. 3Г). На 14-й день гель с иммобилизированной ГК обнаруживали

в виде небольших фрагментов в жировой ткани или гиперплазированных лимфоузлах и макрофагах, что свидетельствовало об активном фагоцитозе. Резорбцию нативной ГК наблюдали начиная с третьего дня, а модифицированной формулы – не ранее 14–21-го дня. Так, гистологическое исследование показало, что на 14-е сутки после субдермального введения препарата Гиалрипайер-02 гель имел тонкофибрилярную, мелкозернистую и мелковакуольную структуру с включением лимфоцитов, макрофагов и гигантских многоядерных клеток (рис. 3Б). Таким образом, результаты исследования подтвердили способность препаратов модифицированной ГК активизировать пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и неоангиогенез, а также противостоять быстрой биодеградации, длительность которой у данных препаратов в несколько раз выше, чем у нативной ГК [14].

Проведено цитологическое исследование на культурах фибробластов и эндотелиоцитов влияния материала Гиалрипайер-02 на метаболическую активность и распределение по фазам клеточного цикла. В данном сравнительном исследовании показано влияние нативной ГК и препарата Гиалрипайер-02 на различные культуры клеток (рис. 4А, Б).

Инкубирование монослоя эндотелиоцитарных и фибробластоидных клеток с препаратом Гиалрипайер-02 не вызывало цитодеструкции, при этом их митотическая активность несколько повышалась. Анализ метаболической активности клеток эндотелиоцитарной линии EA.hy926 свидетельствовал, что оба препарата вызывают прежде всего увеличение метаболической активности клеток, а не их пролиферацию. Оценка влияния препаратов на клеточный цикл эндотелиоцитов, проводимая на основе данных проточной цитофлуориметрии, свидетельствовала об отсутствии значимых изменений (рис. 5).

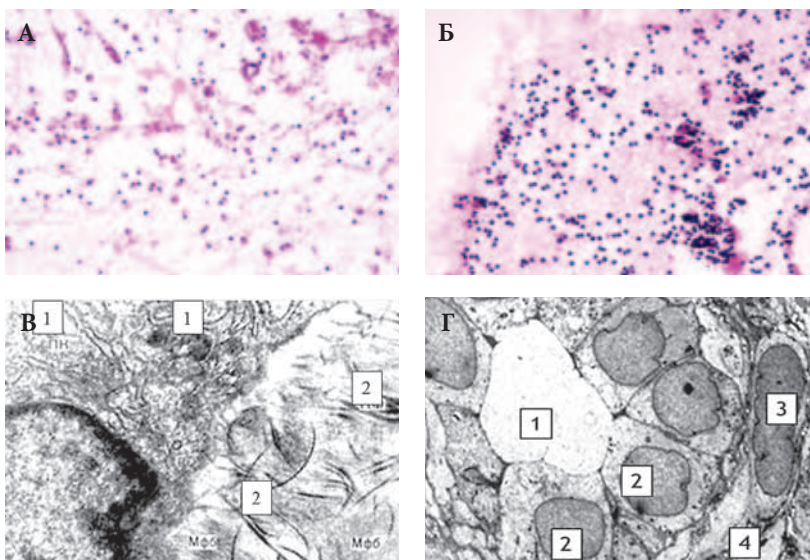


Рис. 3. Гистологическое исследование реакции соединительной ткани животных на введение модифицированных формул ГК: А – третьи сутки после субдермального введения геля ГК, модифицированной аскорбилфосфатом (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$); Б – 14-е сутки после субдермального введения Гиалрипайер-02 (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$); В – третьи сутки после интрадермального введения геля ГК, модифицированной аскорбилфосфатом и глутатионом (электроннограмма кожи, ув. $\times 15\,000$): 1 – фибробласт, 2 – новообразованные коллагеновые фибриллы; Г – третьи сутки после интрадермального введения геля ГК, модифицированной аскорбилфосфатом и глутатионом (электроннограмма кожи, ув. $\times 8000$). Новообразованный капилляр без патологических изменений: 1 – просвет, 2 – эндотелиальные клетки, 3 – перицит, 4 – базальная мембрана

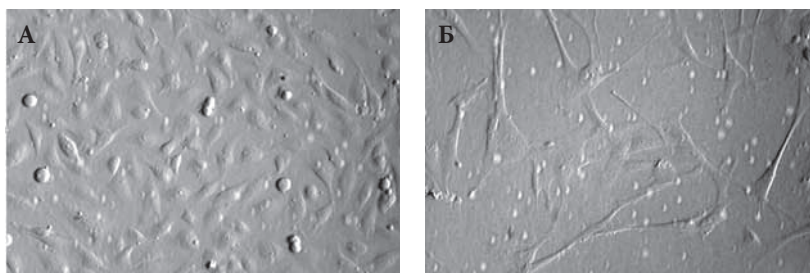


Рис. 4. Культуры клеточных линий морфотипа фибробластов и эндотелиоцитов (микрофотографии, Nikon Eclipse TE200-U, контраст Хоффмана): А – эндотелиоцитарные клетки линии EA.hy926, Б – фибробласты линии FRSN



Напротив, Гиалрипайер-02 стимулировал метаболизм фибробластной линии FRSN – указанный эффект зарегистрирован при сравнительно низких концентрациях. При этом отмечена тенденция к накоплению фибробластов в фазе S при инкубации с обоими препаратами, что было более выражено при инкубировании с Гиалрипайер-02. Этот результат косвенно подтверждает репаративную активность компонентов в составе исследуемого препарата (рис. 6).

Кроме того, Гиалрипайер-02 продемонстрировал сравнительно низкую цитотоксичность в отношении эндотелиоцитов и фибробластов. Стимуляция пролиферации выявлена только в отношении фибробластов, о чем свидетельствовало изменение распределения клеток по фазам клеточного цикла со смещением в сторону фазы синтеза преимущественно при воздействии Гиалрипайер-02 [15].

Анализ результатов клинических исследований

В последнее время большое значение в развитии и клинической презентации ОА отводится нарушению биомеханики суставов [16, 17]. С особенностями биомеханических характеристик связывают интенсивность болевого синдрома, ограничение подвижности суставов и темпы прогрессирования ОА. Данные оценочные методики стали широко применяться в силу выявленного факта отсутствия полной корреляции между выраженностью рентгенологических признаков ОА, его клиническими проявлениями и реальными функциональными нарушениями в суставе и околоуставных структурах. Совместно с кафедрой реабилитации и спортивной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова проведена клинико-инструментальная оценка применения препарата для внутрисуставного введения – Хондрорепаранта Гиалрипайер-02 при вторичном ОА коленных суставов у спортсменов высокой

квалификации (мастеров спорта, призеров чемпионата мира), занимающихся борьбой [18]. Хроническая травматизация (перегрузка) коленных суставов у данного контингента часто приводит к развитию травматического ОА.

Группа исследования включала 10 борцов со средним стажем занятий спортом ≥ 10 лет и в возрасте ≤ 35 лет. У всех участников выявлен вторичный пателло-фemorальный гонартроз II стадии. Интенсивность боли в коленном суставе – не ниже 40 мм по стандартной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Курс лечения предполагал три внутрисуставных введения исследуемого препарата по 2 мл через каждые две недели.

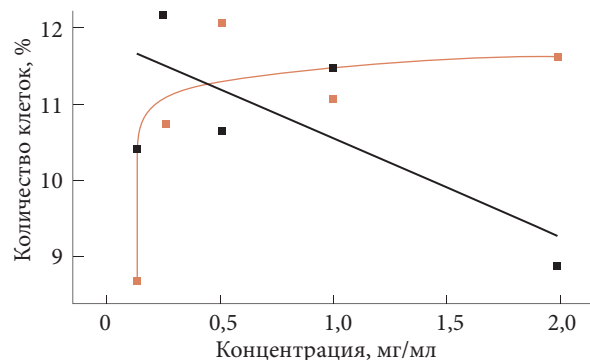
Для оценки результатов помимо стандартного обследования, включающего рентгенологическое исследование и по показаниям магнитно-резонансную томографию, также использовали комбинированный диагностический план:

- субъективная оценка боли с помощью модифицированной ВАШ;
- оценка проприоцептивной функции нижних конечностей с помощью компьютерной стабиллометрии;
- оценка функции равномерности фазы переката во время шага – подометрия;
- оценка амплитуды тремора и скоростно-угловых характеристик сгибания/разгибания в коленном суставе – биомеханическое исследование.

Данная диагностическая программа позволила исследователям выявить и оценить адаптационные и компенсаторные процессы в опорно-двигательном аппарате. Определяли выраженность боли, в том числе после спортивной нагрузки. Для этого использовали ВАШ, принятую в отечественных и международных исследованиях при ОА, с добавлением оценки боли непосредственно после спортивной нагрузки. Словесная рейтинговая шкала, разработанная сотрудниками кафедры, включала в себя оценку по пятибалльной шкале выраженности боли

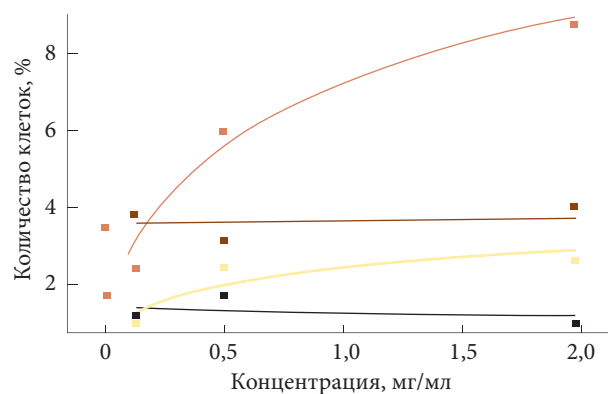
в покое, при пальпации, движении, «стартовой» боли, боли после спортивной нагрузки, а также ночной боли в течение недели. Максимальный суммарный балл по данной шкале – 30.

Анализировали динамику показателей биомеханики и проприоцепции. Для оценки нарушений биомеханики применяли компьютерную стабиллометрию в американской и европейской стойках на аппаратно-программном комплексе ProKin В (компания TecnoBody, Италия). Для получения более точных результатов и определения коэффициента Ромберга использовали акселерометрический датчик.



■ Нативная ГК
■ Гиалрипайер-02

Рис. 5. Зависимость количества клеток EA.hy926 в фазе синтеза от концентрации нативной ГК и Гиалрипайер-02 при действии на клетки в течение 48 часов



■ Нативная ГК 24 часа ■ Гиалрипайер-02 24 часа
■ Нативная ГК 48 часов ■ Гиалрипайер-02 48 часов

Рис. 6. Зависимость количества фибробластов в фазе синтеза от концентрации нативной ГК и Гиалрипайер-02 при действии на клетки в течение 24 и 48 часов



Рис. 7. Сводные данные по выраженности боли по модифицированной ВАШ и стабилотрии на фоне терапии препаратом Гиалрипайер-02 в группе профессиональных спортсменов

С его помощью сопоставлялась проекция остистых отростков Th-отдела позвоночника с проекцией общего центра давления (ОЦД). На данном комплексе регистрировали и анализировали такие стабилотрические показатели, как среднее положение ОЦД во фронтальной и сагитальной плоскостях, скорость ОЦД, площадь статокинезиограммы. Параметр проприоцепции коэффициент Ромберга (QR) рассчитывали исходя из полученных площадей статокинезиограммы с закрытыми и открытыми глазами (S3Г / SOГ).

Равномерность фазы переката стоп во время шага оценивали при проведении подометрии с использованием барометрической платформы Winpod (компания Medicapteurs, Франция) с шаговой длиной 2 м. При анализе программным обеспе-

чением устройства силы давления стопы на платформу результаты отображались в виде подометрических кривых.

Амплитуду тремора и скоростно-угловые характеристики сгибания и разгибания в коленном суставе определяли с помощью системы беспроводных инерционных датчиков Motion Analysis (компания TescoBody, Италия).

Два последних метода исследования позволяли с высокой чувствительностью диагностировать изменения опоры и фаз ходьбы на стороне поражения, а также отслеживать динамику состояния пациентов на фоне проводимого лечения.

Динамику клинических и биомеханических показателей анализировали через месяц от начала лечения (перед последней инъекцией), а также через три и шесть месяцев после последнего введения препарата.

На начало исследования у всех пациентов выявлены существенные нарушения проприоцепции: увеличена площадь опоры, скорость ОЦД, повышен коэффициент Ромберга. 80% спортсменов щадили конечность на стороне поражения коленного сустава при стоянии и ходьбе. Через месяц терапии и три месяца после ее окончания наблюдалось улучшение опорной функции поврежденной конечности и проприоцептивной функции

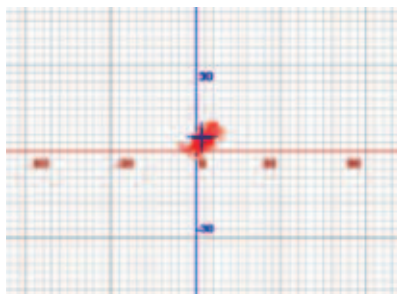


Рис. 8. Уменьшение площади ОЦД на оси координат при стабилотрии на шестой месяц наблюдения в группе профессиональных спортсменов

(коэффициент Ромберга исходно составлял 210 единиц, через три месяца – 150). Это сопровождалось существенным уменьшением интенсивности боли и нивелированием клинических проявлений синовита. Через шесть месяцев после окончания лечения отмечены отсутствие боли, статистически значимое улучшение проприоцептивной функции, нормализация биомеханических показателей (рис. 7–9).

Значительная положительная динамика проявлений гонартроза как после двух введений препарата, так и через шесть месяцев наблюдения подтвердила наличие базисного действия Хондрорепаранта Гиалрипайер-02. Следовательно, исследуемый гелевый материал можно отнести к медленно действующим хондроактивным препаратам. Кроме того, исследование продемонстрировало длительность эффектов терапии. Безопасность Гиалрипайер-02 оказалась аналогичной безопасности препаратов на основе солей ГК для внутрисуставного введения [18]. В Центральной клинической больнице Российской академии наук проведено клиническое исследование эффективности и переносимости внутрисуставного введения препаратов Хондрорепарант Гиалрипайер-02 и Гиалрипайер-10 у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов.

Исходно у всех участников отмечались интенсивная боль в суставах (более 40 мм по ВАШ) и нарушение функции пораженных суставов. Последнее определяли с помощью индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index).

Терапевтическая значимость препаратов устанавливалась исходя из оценки общего состояния здоровья больными и врачами. Достоверное уменьшение боли в целевом суставе зафиксировано на третий – пятый день после введения препарата. При этом у большинства пациентов она купировалась полностью. Кроме того, наблюдалось существенное увеличение амплитуды движений (неопубликован-



ные данные). Более 80% пациентов отметили улучшение или значительное улучшение состояния на фоне проводимой терапии, что соответствовало оценке врачей.

Таким образом, результаты клинических исследований позволяют охарактеризовать терапевтическую активность линейки препаратов Хондрорепарант Гиалрипайер следующим образом:

- ✓ уменьшают интенсивность боли в целевом суставе на период от шести до 12 месяцев;
- ✓ обладают анальгетическим эффектом за счет улучшения вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости и защиты болевых рецепторов в тканях сустава;
- ✓ оказывают противовоспалительное действие и способствуют разрешению симптомов воспаления в синовиальной оболочке и периартикулярных мягких тканях, не воздействуя на циклооксигеназы (ЦОГ);
- ✓ активизируют образование коллагена и эластина за счет действия протеиногенных аминокислот;
- ✓ оказывают репаративный эффект на гиалиновый хрящ и другие структуры сустава за счет стимуляции синтетической активности клеток.

Кроме того, на фоне их применения сокращается потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП). Повторные курсы введения снижают риск эндопротезирования.

Хондрорепарант Гиалрипайер-02 и Гиалрипайер-10 обладают хорошей переносимостью и высокой безопасностью. Так, нежелательные явления встречались примерно у 5% больных, носили преходящий характер и не требовали отмены препарата или какой-либо медикаментозной интервенции.

Известно, что метаболиты ГК в условиях ярко выраженного воспалительного процесса обладают провоспалительной активностью и способны инициировать обострение. Следовательно, перед началом терапии пациентов с ОА препаратами Хондрорепарант

Гиалрипайер-02 и Гиалрипайер-10 необходимо оценить возможное наличие и остроту воспалительного процесса в тканях и в случае необходимости предварительно назначить противовоспалительную терапию.

Показаниями к внутрисуставному применению препаратов Хондрорепарант Гиалрипайер в шприцах являются первичный и вторичный ОА коленных суставов без проявлений вторичного (реактивного) артрита, а также ОА другой локализации, посттравматические поражения суставов (менископатия, травмы внутрисуставных связок, оперативное вмешательство на суставах). Курс лечения предполагает от трех до пяти внутрисуставных введений. Частота введений – один раз в две

недели. Повторные курсы проводятся в зависимости от клинической картины заболевания и эффективности предыдущего курса.

Другая форма выпуска препаратов Хондрорепарант Гиалрипайер-02 и Гиалрипайер-10 – во флаконах 5,0 мл может использоваться также для периартикулярного применения при периартритах, тендинитах, энтезопатиях. По рекомендации производителя данные препараты могут применяться внесуставно при дегенеративных заболеваниях позвоночника (межпозвоночном остеохондрозе, спондилезе и спондилоартрозе). Курс локальной инъекционной терапии также предполагает от трех до пяти введений с интервалом в две недели. Повторение курсов – по показаниям.

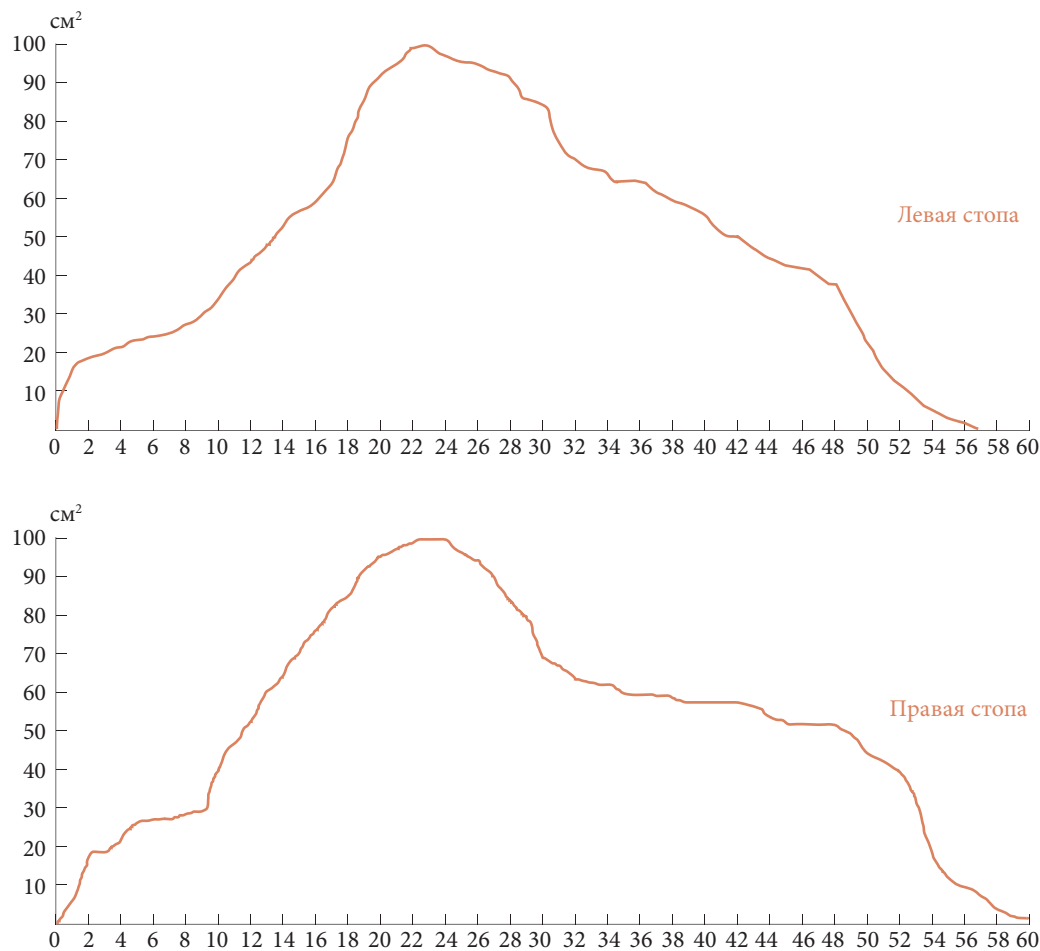


Рис. 9. Симметричное распределение фаз шага при подометрическом исследовании на шестой месяце наблюдения в группе профессиональных спортсменов

Место препаратов ГК в рекомендациях ESCEO

В настоящее время предложено большое количество международных и национальных рекомендаций по лечению ОА. Наибольший интерес представляют рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO) от 2014 г. [7]. ESCEO впервые предложило подробный алгоритм ведения пациентов, который позволит врачам различных специальностей сориентироваться в многочисленных методах терапии ОА и выбрать рациональную схему лечения в зависимости от стадии заболевания. В рекомендациях ESCEO фигурирует коленный сустав как наиболее частая и наиболее значимая анатомическая локализация ОА.

Помимо общих принципов ведения больных: обучение, снижение массы тела, выполнение аэробных упражнений – разработанный алгоритм предусматривает четыре мультимодальных шага.

Шаг 1. Лечебная физкультура и применение симптом-модифицирующих препаратов медленного действия, таких как глюкозамин сульфат или хондроитин сульфат. Эти два препарата являются единственными симптом-модифицирующими препаратами

медленного действия, которые исследовательская группа рекомендует на основании веских клинических доказательств. Наружные НПВП могут применяться для дополнительного обезболивания. Шаг 2. Назначение пероральных селективных или неселективных НПВП пациентам с выраженными клиническими проявлениями, включая боль и симптомы персистирующего воспаления в тканях сустава. Пероральные НПВП должны использоваться короткими курсами из-за возможности развития серьезных нежелательных явлений, при этом назначение неселективных или ЦОГ-2-селективных НПВП определяется наличием сопутствующего желудочно-кишечного, сердечно-сосудистого или почечного риска. При наличии отчетливой симптоматики вторичного синовита или периаартрита рекомендуется внутрисуставное введение пролонгированных глюкокортикостероидов. Эти препараты способствуют прогрессирующей дегенерации суставного хряща, поэтому их можно вводить не более трех раз в год в один сустав. На данном этапе также рекомендуется применение ГК, особенно у пациентов с рефрактерностью к НПВП и симптом-модифицирующим препаратам медленного действия, а также кристаллическим кортикостероидам. ГК и стероидные противовоспалительные препараты вводятся внутрь сустава и только по обоснованным показаниям. Терапия данными препаратами клинически различна: быстрота развития терапевтического эффекта более выражена у внутрисуставных кортикостероидов, но он менее продолжителен по сравнению с ГК. В последнем случае эффект сохраняется от шести до 12 месяцев после трех – пятидневного курса терапии. В перечень инструментов терапии шагов 3 и 4 входят центральные и/или опиоидные анальгетики, назначение которых обосновано необходимостью управления стойким болевым синдромом на претерминальных

и терминальных стадиях заболевания.

В каждом конкретном случае выбор рациональной терапии ОА основывается на сравнении эффективности и безопасности вмешательств, анализе предикторов ответа на проводимую терапию, темпах рентгенологического прогрессирования, наличии коморбидности, анализе прогностических параметров, психологических факторов, механизмов боли, уровня социализации пациента, определении баланса между риском и пользой и доступности препаратов. При определении инъекционной тактики лечения гонартроза учитывают наличие локальных (избыточный вес, неблагоприятные механические факторы, высокая физическая активность) и общих (возраст, сопутствующие заболевания, полимедикация) факторов риска, выраженность альго-функциональных проявлений в суставе, наличие признаков воспаления, а также локализацию и степень структурных повреждений. Консервативное лечение гонартроза направлено на уменьшение боли и воспаления, а также на замедление деградации хряща.

Заключение

Твердофазная модификация ГК является способом ее стабилизации, то есть без применения жидкофазной химической полимеризации. При этом формируются нековалентные связи гиалуроната с аминокислотами и аскорбил-фосфатом.

Полученные с использованием данной технологии препараты в шприцах для внутрисуставного введения – Хондрорепарант Гиалрипайер-02 и Гиалрипайер-10 – применяются для временного восполнения вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости. Модификация пространственной структуры компонентов обуславливает затруднение «узнавания» гиалуронидазами модифицированной ГК. Благодаря этому увеличивается время действия препарата. Хондрорепарант Гиалрипайер-02

Хондрорепарант®
Гиалрипайер®-02 и Гиалрипайер®-10
применяются для временного
восполнения вязкоэластичных свойств
синовиальной жидкости. Модификация
пространственной структуры компонентов
обуславливает затруднение «узнавания»
гиалуронидазами модифицированной ГК.
Благодаря этому увеличивается время
действия препаратов

и Гиалрипайер-10 способствуют быстрой активации антиоксидантных и репаративных процессов. Показанием к применению препаратов являются первичный и вторичный ОА. Препараты Хондрорепарант Гиалрипайер могут быть использованы как

в режиме монотерапии, так и в сочетании с симптоматическими препаратами быстрого и медленного действия, включая НПВП, глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат.

Для более полной оценки симптоматического и базисного дей-

ствия данных препаратов, а также их переносимости, в том числе в комбинации с другими методами лечения, следует продолжить их изучение на модели первичного ОА с участием достаточного количества пациентов с различными фенотипами заболевания. ☺

Литература

1. Бадюкин В.В. Современные аспекты патогенетической терапии остеоартроза // Медицинский совет. 2013. № 12. С. 77–83.
2. Compendium on Rheumatic Diseases. EULAR, 2009.
3. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности // Consilium Medicum. 2009. № 1. С. 5–8.
4. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: Морион, 2005.
5. Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 9. С. 91–95.
6. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2012. Vol. 64. № 4. P. 465–474.
7. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Semin. Arthritis Rheum. 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.
8. McAlindony T.E., Bannuruy R.R., Sullivany M.C. et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2014. Vol. 22. № 3. P. 363–388.
9. Суцук Е.А. Оценка эффективности препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита с позиций доказательной медицины. М., 2007.
10. Хабаров В.Н., Селянин М.А., Зеленецкий А.Н. Твердофазная модификация гиалуроновой кислоты для целей эстетической медицины // Вестник эстетической медицины. 2008. Т. 7. № 3. С. 2–7.
11. Волков В.П., Зеленецкий А.Н., Аюпова Т.А. и др. Способ получения шитых солей гиалуроновой кислоты. Патент RU 2366665. 03.12.2007.
12. Перова Н.М., Мнихович М.В., Сон Г.В. и др. Исследование по влиянию препаратов на регенеративные процессы суставного хряща после внутрисуставного введения при моделировании патологии у животных. ФГБУ ВНИИИМТ Росздравнадзора. Отчет 28/НИР-13-014 от 21.06.2013.
13. Хабаров В.Н., Бойко П.Я., Колосов В.А., Иванов П.Л. Гиалуронан в артрологии. Комплексы гиалуроновой кислоты с низкомолекулярными биорегуляторами – новая страница в лечении суставных патологий. М.: Адвансед солюшнз, 2014.
14. Михайлова Н.П., Шехтер А.Б. Сравнительное исследование взаимодействия инъекционных гелей немодифицированной и модифицированной гиалуроновой кислоты с биотканью // Вестник эстетической медицины. 2014. Т. 13. № 3–4. С. 55–62.
15. Михайлова Н.П. Биорепаранты – новый класс препаратов на основе гиалуроновой кислоты, модифицированной низкомолекулярными соединениями // Инъекционные методы в косметологии. 2013. № 4. С. 36–47.
16. Загородний Н.В., Карпович Н.И., Скворцов Д.В. и др. Клинико-биомеханическое обоснование внутрисуставной инъекционной терапии пациентов с гонартрозом // Клиническая практика. 2015. № 1. С. 35–41.
17. Королева С.В. Кинематическая стабильность коленного сустава при остеоартрозе // Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 6. С. 600–603.
18. Polyakov A.B., Parastaev S.A., Kapyshev S.V. et al. The practice of applying chondroreparant HYALREPAIR-02 among highly skilled athletes // Eur. J. Phys. Educ. Sport. 2014. Vol. 5. № 3. P. 201–204.

Hyaluronic Acid-Based Preparations in the Osteoarthritis Treatment: a Focus on Chondroreparant Hyalrepair

V.V. Badokin¹, N.P. Mikhaylova²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education

² Autonomous Non-Profit Organization 'International Scientific Research Center of Innovation Technologies MARTINEX'

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

Chondroreparants represent the new class of preparations based on hyaluronic acid salts modified with the low-molecular weight biologically active components. The article considers manufacturing technology of Chondroreparant® Hyalrepair® as well as presents the data from studies on their efficacy and safety during osteoarthritis of various etiology.

Key words: osteoarthritis, local injection therapy, intra-articular injection, symptom-modifying drugs, chondroprotectors, hyaluronic acid, hyaluronan, Chondroreparant Hyalrepair



Остеопороз у мужчин – проблема, недооцененная клинической медициной

О.М. Лесняк

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

Ведение мужчин с остеопорозом может представлять еще более сложную задачу, чем ведение женщин. Это обусловлено, в частности, тем, что остеопороз у мужчин считается редкой патологией, и отсутствие настороженности приводит к тому, что многие пациенты остаются без лечения. Кроме того, медикаментозное лечение данной категории больных характеризуется низкой комплаентностью. В статье рассмотрены факторы риска развития остеопороза у мужчин, особенности его диагностики, основные группы препаратов, применяемых у этой категории больных: бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота), деносумаб и терипаратид. Подчеркивается, что лечение любыми антиостеопоротическими препаратами мужчин, так же как и женщин, необходимо сопровождать приемом препаратов кальция и витамина D.

Ключевые слова: остеопороз у мужчин, диагностика, лечение, бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид, препараты кальция и витамина D

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и ухудшением качества костной ткани. Это приводит к хрупкости скелета и повышенному риску переломов. Остеопороз поражает все кости, однако чаще всего переломы происходят в позвонках, дистальном отделе предплечья и проксимальном отделе бедренной кости [1]. Отмечаются также переломы ребер, плеча и голени [2].

Остеопороз не является источником боли, однако перелом вследствие остеопороза может стать причиной интенсивной боли, инвалидизации и даже смерти [1]. В России каждую минуту происходит семь переломов позвонков, каждые 5 минут – перелом проксимального отдела бедра [3]. Одна из трех женщин и один из пяти мужчин, достигших возраста 50 лет, до конца жизни перенесут хотя бы один остеопоротический перелом. Примерно у 50% пере-

несших один остеопоротический перелом произойдет повторный перелом, и после каждого нового перелома риск последующего переломов экспоненциально [4, 5].

Остеопороз у мужчин

Считается, что остеопороз – исключительно женская болезнь, поэтому она не представляет серьезной опасности для мужчин. Однако это представление противоречит научным данным. Спектр остеопоротических переломов у мужчин не отличается от такового у женщин. Уже в 2000 г. в мире среди мужчин зафиксировано 490 тыс. переломов проксимального отдела бедренной кости (30,1% всех переломов этой локализации), 554 тыс. переломов позвонков (39,1% всех переломов позвонков), 3,5 млн низкоэнергетических переломов (38,7% всех случаев низкоэнергетических переломов) [6]. В последние годы отмечено, что остеопороз и остеопоротические переломы у мужчин становятся все более значимой проблемой здравоохранения, поскольку частота указанных переломов среди мужчин увеличивается быстрее, чем среди женщин [7].

Переломы позвонков у мужчин выявляются практически с той же частотой, что и у женщин. Многоцентровое эпидемиологическое исследование EVOS, в ходе



которого изучалась частота остеопоротических переломов позвонков в разных странах Европы, продемонстрировало, что их распространенность в России составляет 10,3% у мужчин и 12,7% у женщин в возрастной категории старше 50 лет [8]. В ряде исследований, проведенных в России и других странах Европы, показано преобладание частоты переломов проксимального отдела бедренной кости у мужчин моложе 65 лет. Так, в России, Польше и Венгрии у мужчин от 50 до 64 лет таковая была выше, чем у женщин. В возрастной группе 65–74 года показатель выравнивался, а после 75 лет частота новых случаев переломов у женщин превышала таковую у мужчин в два раза и более [8–10].

Установлено, что у мужчин 50 лет и старше риск перенести остеопоротический перелом в течение оставшейся жизни составляет 27%, что выше риска развития рака предстательной железы (11,3%) [11, 12].

Физиология костной ткани

Низкая частота остеопороза и переломов у мужчин по сравнению с женщинами объясняется несколькими причинами. У мальчиков и юношей формируются такие структурные характеристики костной ткани, благодаря которым их кости становятся более крепкими. В частности, пубертатный период у мальчиков продолжается дольше, чем у девочек. Это приводит к формированию более крупных костей. У мужчин в отличие от женщин трабекулы толще. При одинаковой толщине кортикального слоя у мужчин менее выражены его порозность и эндокортикальное ремоделирование. Кроме того, у мужчин менее интенсивно костное ремоделирование в связи с отсутствием сопоставимого с женским снижением уровня половых гормонов, являющегося причиной постменопаузального остеопороза. Потеря костной массы у мужчин происходит линейно и постепенно в течение десятилетий. Одним из следствий этого является то, что у женщин с остеопорозом происходит перфорация трабекул, у мужчин – их истончение. Определенную роль в меньшей частоте переломов играет более высокая мышечная масса, обусловленная анаболическим эффектом андрогенов на скелетные мышцы [13].

Особенности инструментальной диагностики

Диагностика остеопороза у мужчин старше 50 лет строится на тех же принципах, что и у женщин в период постменопаузы: для определения высокого риска переломов используется Т-критерий в стандартных отклонениях (СО). Он показывает, насколько минимальная плотность костной ткани (МПК) исследуемого ниже таковой в определенной референсной популяции. Рабочая группа международной конференции по остеопорозу у мужчин (Генуя, 2010) рекомендовала использовать в качестве референсной популяции женщин в возрасте от 20 до 29 лет, поскольку ассоциация между величиной МПК и риском переломов у мужчин и женщин идентична [13]. Т-критерий $-1,0$ СО и выше считается нормой, от $-1,0$ до $-2,5$ СО диагностируется остеопения, $-2,5$ СО и ниже – остеопороз.

У мужчин старше 50 лет для диагностики остеопороза используется Z-критерий. Если он составляет $-2,0$ СО и ниже, регистрируется уменьшение МПК ниже возрастной нормы. Постановка диагноза в данной возрастной группе основывается на клинической картине, и помимо констатации низкой МПК требуется указание на перенесенный низкоэнергетический перелом. Российская ассоциация по остеопорозу на основе рекомендаций Международного общества клинической денситометрии рекомендует проводить денситометрию всем мужчинам старше 70 лет. На это исследование следует направлять всех мужчин старше 50 лет при наличии факторов риска остеопороза и переломов костей (табл. 1) [14].

Таблица 1. Факторы риска развития остеопороза и переломов костей у мужчин

Заболевание и его лечение	Образ жизни	Питание
Хроническая болезнь почек Хроническая обструктивная болезнь легких Позднее начало пубертатного периода Избыток глюкокортикостероидов (эндогенный или экзогенный) ВИЧ-инфекция и терапия ингибиторами протеаз Гиперкальциурия Гипогонадизм (включая андроген-депривационную терапию) Воспалительные заболевания суставов Мастоцитоз Множественная миелома Несовершенный остеогенез Первичный гиперпаратиреоз Тиреотоксикоз	Злоупотребление алкоголем Курение Чрезмерные физические упражнения	Нарушение питания и низкий индекс массы тела Мальабсорбция Дефицит витамина D



Таблица 2. Причины развития вторичного остеопороза у мужчин

Частые	Менее частые	Редкие
Синдром Кушинга или длительный прием кортикостероидов (более 5 мг в день более трех месяцев) Злоупотребление алкоголем (более двух единиц в день) Первичный или вторичный гипогонадизм (сывороточный тестостерон ниже 300 нг/дл) Недостаточный прием кальция (менее 600 мг в день) Дефицит или недостаточность витамина D Курение Семейный анамнез (генетика)	Низкий индекс массы тела (менее 20 кг/м ²) Низкая физическая активность или избыточная физическая активность, приводящая к снижению индекса массы тела Прием противоэпилептических препаратов (фенитоина, фенobarбитала, примидона, карбамазепина) Тиреотоксикоз Первичный гиперпаратиреоз Сахарный диабет 1 или 2 типа Хроническая болезнь печени или почек Мальабсорбция, включая целиакию Гиперкальциурия Ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит Воспалительное заболевание кишечника Химиотерапия опухоли, например, при раке простаты Андроген-депривационная терапия Прием варфарина	Множественная миелома ВИЧ-инфекция и ее лечение ингибиторами протеаз (тенофовиром) Мастоцитоз Иммуносупрессивная терапия (циклоsporин, такролимус) Несовершенный остеогенез

Диагностика

Ведущими факторами, влияющими на хрупкость костей у мужчин, являются генетическая предрасположенность, снижение уровня половых гормонов и болезни, приводящие к развитию вторичного остеопороза [15]. С клинической точки зрения это означает, что у мужчин с подозрением на остеопороз необходимо исследовать уровень тестостерона, а также искать возможные причины развития вторичного остеопороза, на который, по некоторым данным, может приходиться до 40% всех случаев заболевания [16]. Причины развития вторичного остеопороза у мужчин приведены в табл. 2 [17]. Из них три основные – злоупотребление алкоголем, гиперкортицизм (эндогенный или экзогенный, чаще на фоне приема глюкокортикостероидов) и гипогонадизм. Рекомендованное лабораторное исследование направлено на выявление причин вторичного остеопороза: общий клинический анализ крови, кальций и фосфор крови, общий белок сыворотки, трансаминазы, креатинин

и клиренс креатинина, щелочная фосфатаза, тестостерон (общий, свободный), уровень витамина D [18]. Дополнительно могут потребоваться тиреотропный и паратиреоидный гормоны, электрофорез белков крови, антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе (для диагностики целиакии), суточная кальциурия, свободный кортизол мочи.

Лечение

Прежде чем приступать к лечению остеопороза у мужчин, следует обратить внимание на вторичную природу остеопороза и постараться устранить его причину. Коррекция основного заболевания может привести к повышению МПК и, возможно, к снижению риска переломов. Чтобы доказать эффективность лекарственного препарата при лечении остеопороза, необходимо продемонстрировать не только положительную динамику маркеров костного обмена и показателей денситометрии, но и снижение риска остеопоротических переломов. Эффективность препаратов для лечения остеопороза сначала

исследуется в группах женщин с низкой костной массой в крупных и длительных многоцентровых исследованиях. Число лекарственных средств с доказанной эффективностью у мужчин с остеопорозом существенно ниже, чем у женщин. У мужчин сложнее провести столь крупные испытания из-за меньшего числа больных. Однако в этом нет необходимости. У мужчин применяются те же препараты, что и у женщин при постменопаузальном остеопорозе, при условии, что суррогатные маркеры (маркеры костного метаболизма и МПК) при лечении тем же препаратом, что и женщин, ведут себя одинаково. Это позволяет предположить, что и конечные клинические точки (число переломов) будут сопоставимы (так называемое исследование эквивалентности). Для лечения остеопороза у мужчин зарегистрированы бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота), деносумаб и терипаратид [19]. *Бисфосфонаты* – химические вещества, имеющие тропность к костной ткани и подавляющие



функцию остеокластов. Таким образом, они обладают антирезорбтивным действием. Первым препаратом, одобренным для лечения остеопороза у мужчин, стал алендронат. Его эффективность сопоставима с эффективностью при постменопаузальном остеопорозе. МПК в области позвоночника за два года увеличилась на 5,3% (выше, чем в группе плацебо), в шейке бедра – на 2,6%. Выполненные через два года рентгенограммы позвоночника выявили новые компрессионные переломы позвонков всего у 0,8% мужчин (против 7,1% в группе плацебо). Алендронат применялся в дозе 70 мг раз в неделю.

Аналогичные данные получены при лечении остеопороза у мужчин ризедронатом (35 мг раз в неделю).

Эффективность золедроновой кислоты (5 мг внутривенно раз в год) у мужчин с остеопорозом изучалась в сравнении с эффективностью алендроната. Частота переломов позвонков в группе золедроновой кислоты была ниже, чем в группе алендроната. Однако полученные данные были статистически незначимы. Другое исследование показало, что применение золедроновой кислоты у мужчин, перенесших перелом проксимального отдела бедренной кости, снижает риск не только переломов, но и смерти.

Деносумаб – человеческое моноклональное антитело, являющееся высоко специфичным ингибитором лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В (Receptor Activator of Nuclear Factor Каппа-В Ligand – RANKL) – последний относится к мощным цитокинам костной резорбции. Связываясь с высоким аффинитетом и специфичностью с RANKL, деносумаб имитирует действие остеопротегерина – эндогенного ингибитора RANKL. Это предупреждает его взаимодействие с рецептором RANK на остеокластах. Таким образом деносумаб предотвращает образование, активацию

и выживание остеокластов (антирезорбтивные свойства). Как следствие, выраженное и стойкое снижение маркеров костной резорбции, повышение МПК и снижение риска переломов.

Эффективность деносумаба при остеопорозе у мужчин доказана в исследовании фазы III ADAMO. В него было включено 242 пациента с низкой костной массой: Т-критерий от -2,0 до -3,5 СО в шейке бедра или позвоночнике либо от -1,0 до -3,5 СО при наличии в анамнезе низкоэнергетических переломов. Сравнивали эффективность применения деносумаба в течение 12 месяцев в стандартной дозе 60 мг (подкожно один раз в шесть месяцев) и плацебо. К концу наблюдения на фоне терапии деносумабом отмечен прирост МПК в позвоночнике (первичная конечная точка) на 5,7%, в группе плацебо – на 0,9%. В других участках скелета также зарегистрирована статистически значимая разница между группами. В частности, в дистальной трети предплечья МПК увеличилась на 0,9% (-0,3% в группе плацебо). Заметный прирост МПК отмечался уже через шесть месяцев. Повышение МПК не зависело от уровня тестостерона, величины Т-критерия или десятилетнего абсолютного риска перелома, возраста, индекса массы тела и факта перенесенного ранее перелома. Лечение способствовало существенному и стойкому снижению уровня маркера костной резорбции С-телопептида: достигнутый результат сохранялся на шестой и 12-й месяц [20]. Исследование было продолжено еще на 12 месяцев [21], в течение которых отмечался прогрессивный рост МПК. К концу второго года наблюдалось повышение МПК на 8% в позвоночнике и 3,4% в общем показателе бедра и шейки бедра. Деносумаб хорошо переносился мужчинами. Его профиль безопасности не отличался от такового у женщин.

Терипаратид – костноанаболический препарат, представляю-

щий собой последовательность из 34 аминокислотных остатков паратиреоидного гормона [19]. При коротком подкожном введении 2 мкг в день оказывает стимулирующее действие на остеобласты.

В исследовании у мужчин с низкой костной массой применение терипаратида в течение 11 месяцев способствовало приросту МПК в позвоночнике на 5,9%, шейке бедра на 1,5%, независимо от функции половых желез. Через 18 месяцев после окончания лечения отмечено значимое снижение риска переломов позвонков средней и тяжелой степени (1,1 против 6,8% в группе плацебо, $p < 0,02$).

Терапия с использованием терипаратида должна проводиться в течение 24 месяцев, после чего пациента необходимо перевести на антирезорбтивный препарат [19].

Лечение любыми антиостеопоротическими препаратами мужчин, так же как и женщин, необходимо сопровождать приемом препаратов кальция и витамина D. Доза зависит от уровня 25(OH)D в сыворотке крови, а также мощности антирезорбтивного препарата (чем мощнее, тем выше должна быть доза витамина D) [22].

Заключение

Ведение мужчин с остеопорозом может представлять еще более сложную задачу, чем ведение женщин. Сформировавшееся отношение к мужскому остеопорозу как к редкой патологии и отсутствие настороженности приводят к тому, что многие пациенты остаются без лечения. Кроме того, медикаментозное лечение остеопороза характеризуется низкой комплаентностью, особенно среди мужчин. Таким пациентам важна немедикаментозная терапия: отказ от вредных привычек, правильное питание и выполнение физических упражнений, направленных на снижение риска падений и переломов. ☺

Ревматология



Литература

1. Johnell O., Kanis J.A. Epidemiology of osteoporotic fractures // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16. Suppl. 2. P. S3–S7.
2. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп // *Научно-практическая ревматология.* 2014. № 6. С. 643–649.
3. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // *Остеопороз и остеопатии.* 2011. № 2. С. 3–6.
4. 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.
5. 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.
6. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures // *Osteoporos. Int.* 2006. Vol. 17. № 12. P. 1726–1733.
7. Kanis J., Johnell O., Gullberg B. et al. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study // *Osteoporos. Int.* 1999. Vol. 9. № 1. P. 45–54.
8. Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. С. 10–55.
9. Schwartz A.V., Kelsey J.L., Maggi S. et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging // *Osteoporos. Int.* 1999. Vol. 9. № 3. P. 242–253.
10. Czerwinski E., Kanis J.A., Trybulec B. et al. The incidence and risk of hip fracture in Poland // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 8. P. 1363–1367.
11. Cooley H., Jones G. A population-based study of fracture incidence in southern Tasmania: lifetime fracture risk and evidence for geographic variations within the same country // *Osteoporos. Int.* 2001. Vol. 12. № 2. P. 124–130.
12. Merrill R.M., Weed D.L., Feuer E.J. The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1997. Vol. 6. № 10. P. 763–768.
13. Kanis J.A., Bianchi G., Bilezikian J.P. et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. № 11. P. 2789–2798.
14. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
15. Khosla S., Amin S., Orwoll E. Osteoporosis in men // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. № 4. P. 441–464.
16. Riggs B.L., Melton L.J. Involutional osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 314. № 26. P. 1676–1686.
17. Ebeling P.R. Clinical practice. Osteoporosis in men // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 14. P. 1474–1482.
18. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. О.М. Лесняк. Ярославль: Литера, 2012.
19. Остеопороз. Диагностика и лечение / под ред. Д.В. Стоувэлла. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
20. Orwoll E., Teglbjaerg C.S., Langdahl B.L. et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 9. P. 3161–3169.
21. Langdahl B.L., Teglbjaerg C.S., Ho P.R. et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 4. P. 1335–1342.
22. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом / под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

Osteoporosis in Men – a Problem Underestimated by Clinical Medicine

O.M. Lesnyak

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Ural State Medical University

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

Management of male patients with osteoporosis may be even more complicated than in females. In particular, it is due to the fact that osteoporosis in men is rarely found, and lack of alertness results in providing no treatment to may male patients. Moreover, medical treatment of such patients is characterized by low compliance rate. Here, there are discussed risk factors of developing osteoporosis in men, specific features of its diagnostics, major groups of drugs such as bisphosphonates (alendronate, risedronate and zoledronic acid), denosumab and teriparatide. It is underlined that male patients similarly to females treated with any anti-osteoporotic drugs should be combined with administering drugs containing calcium and vitamin D.

Key words: osteoporosis in men, diagnostics, treatment, bisphosphonates, denosumab, teriparatide, calcium- and vitamin D-containing drugs



ДАЖЕ МИНИМАЛЬНАЯ ТРАВМА МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К СЕРЬЕЗНЫМ ПОСЛЕДСТВИЯМ

Пациенты с остеопорозом подвержены ежедневному риску. Переломы костей при остеопорозе возникают даже при небольшой травме, например, при падении. Пролия® снижает относительный риск перелома шейки бедра на 62% через 3 года лечения у пациентов в возрасте ≥ 75 лет (ARR=1.4%, P=0.007).^{*1} Простая подкожная инъекция 1 раз в 6 месяцев хорошо переносится³ и может помочь защитить ваших пациентов.

Реклама

Краткая информация о препарате Пролия® (деносумаб). Раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ПП-000850 от 14 октября 2011

Фармакологические свойства

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора kappa B (RANKL). В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Показания к применению

Лечение постменопаузального остеопороза, Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин, с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию, Лечение сенильного остеопороза у мужчин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, Гипокальциемия.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Пролия® не рекомендуется для применения у беременных женщин. Поскольку известно, что потенциально деносумаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

Способ применения и дозы

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в одобренной инструкции по применению препарата.

Побочное действие

Очень часто ($\geq 1/10$): боль в конечностях; Часто (≥ 1 из 10): инфекции мочевыводящих путей, респираторные инфекции, ишиалгия, катаракта (у мужчин, получающих гормон-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы), запор, сыпь, экзема; Нечасто (≥ 1 из 1000 и < 1 из 100): диарея, головная боль, воспаление подкожной клетчатки, инфекции уха; редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$): реакции гиперчувствительности, гипокальциемия (при применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролия®), остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости.

Способы указания

Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролия®. Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется мо-

нитеринг концентрации кальция во время терапии у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии, особенно в первые недели после начала терапии. У пациентов, получающих препарат Пролия®, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать немедленно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки.

Недостаточная гигиена полости рта и инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов), являлись факторами риска развития ОНЧ у пациентов, получающих препарат Пролия® в клинических исследованиях. Перед началом терапии важно оценить пациентов в отношении факторов риска развития ОНЧ. При выявлении факторов риска, перед терапией препаратом Пролия® рекомендуется провести обследование полости рта и зубов с проведением соответствующих профилактических стоматологических мероприятий. Во время лечения препаратом Пролия® следует поддерживать адекватную гигиену полости рта. Во время лечения препаратом Пролия® следует избегать инвазивных стоматологических процедур. При необходимости таких процедур, решение по плану лечения каждого пациента должно приниматься совместно с лечащим врачом на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск. Пациенты с подозрением на развитие ОНЧ, или у которых ОНЧ развился во время лечения препаратом Пролия®, должны находиться под наблюдением стоматолога или челюстно-лицевого хирурга. У пациентов с ОНЧ, развившихся во время применения препарата Пролия®, может быть принято решение о временном прекращении лечения до разрешения состояния, на основании индивидуальной оценки соотношения риска/польза. Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациентов в группе препарата Пролия®, Атипичные переломы бедренной кости – подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости – могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Пролия®, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости и также должно быть исследовано контрлатеральное бедро. Лица с аллергией на латекс не должны насытаться резиновым колпачком иглы (производное латекса). Пролия® содержит такое же активное вещество (деносумаб), нан и Экзожива®. Пациенты, получающие Пролия®, не должны принимать препарат Эксджива®.

За дополнительной информацией по препарату Пролия® обращайтесь:

ООО «Амджен» 123317, Москва,
Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж
Тел: +7 (495) 745 04 78, Факс: +7 (499) 995 19 65

*ARR – снижение абсолютного риска. Данные post-hoc анализа

References:

- 1, Boonen S et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1727–1736,
 - 2, Инструкция по применению препарата ПРОЛИА® (деносумаб)
 - 3, Cummings SR et al. N Engl J Med 2009; 361: 756–765,
- DMB-RUS-AMG-400-2014-December-P

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

AMGEN®

ООО «Амджен», 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 8, строение 1, 7 этаж
Тел: +7 (495) 745 04 78
Факс: +7 (499) 995 19 65

ПРОЛИА
деносумаб

ПРЕДУПРЕДИ ПОСЛЕДСТВИЯ



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

8–10 ноября 2016 года

ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход

Организаторы:

- правительство г. Москвы
- департамент здравоохранения г. Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационаров)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011–2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- ревматологические заболевания
- нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- метаболические заболевания у детей
- орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- задержка физического развития у детей
- заболевания легких у детей и подростков
- клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- трудный диагноз в педиатрии
- перинатальная специализированная помощь
- репродуктивное здоровье детей и подростков
- патология желудочно-кишечного тракта у детей
- паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: конгресс-парк гостиницы «Украина», Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, 57
Тел./факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,
электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе –
Петрайкина Елена Ефимовна
Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9,
административный корпус, кабинет 3
Тел. +7 (903) 170-23-69,
электронная почта: lepet_morozko@mail.ru

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения России
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Кафедра травматологии и ортопедии Института повышения квалификации ФМБА России
Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова
Ассоциация травматологов-ортопедов России
Ассоциация травматологов-ортопедов г. Москвы
Медицинский факультет университета г. Аахен, Германия
Европейское общество травматологии и неотложной хирургии (ESTES)
Европейское общество стопы и голеностопного сустава (EFAS)

ТЕМЫ

Эволюция современного остеосинтеза при изолированной и множественной травме
Лечение заболеваний, травм стопы и их последствий (III конгресс по хирургии стопы и голеностопного сустава)
Лечение повреждений и заболеваний верхней конечности
Осложнения и последствия травм опорно-двигательного аппарата
Непрерывное обучение в травматологии, ортопедии: от студента к специалисту
Обучающий курс «Тактика лечения больных с тяжелой сочетанной травмой»

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Международная конференция

ТРАВМА 2016 TRAUMA

International Conference

МОСКВА, 3-4.11.2016

КРОКУС ЭКСПО

WWW.2016.TRAUMA.PRO

СЕКРЕТАРИАТ

117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7, ГКБ № 1
профессор Скороглазов Александр Васильевич
доцент Коробушкин Глеб Владимирович
Тел. +7 (495) 952-54-61
доцент Копенкин Сергей Семенович
Тел. +7 (499) 135-91-64
Электронная почта: traumaRSMU@gmail.com



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Ивентариум»
Тел. +7 (926) 965-25-05
Электронная почта: mail@eventarium.pro

ХОНДРОРЕПАРАНТ®

ГИАЛРИПАЙЕР



ВЕРНЕТ ГАРМОНИЮ ДВИЖЕНИЙ



ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ
НА ОСНОВЕ ФИЗИЧЕСКИ
СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ
ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ,
ПРОТЕИНОГЕННЫХ
И АНТИОКСИДАНТНЫХ
АМИНОКИСЛОТ



- ОБЕСПЕЧИВАЕТ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ И РЕПАРАТИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ ПРИ ВНУТРИ- И ВНЕСУСТАВНОМ ВВЕДЕНИИ
- ГИАЛРИПАЙЕР-02 ЗАПУСКАЕТ РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, АКТИВИРУЯ ОБРАЗОВАНИЕ КАРКАСНЫХ БЕЛКОВ
- ГИАЛРИПАЙЕР-10 ОБЛАДАЕТ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ И БЛОКИРУЕТ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК

chondroreparant.ru
хондрорепарат.рф

MARTINEX
MEDICAL TECHNOLOGIES

Москва: Усачева, 33, стр. 4
Краснопролетарская, 16, стр. 11
+7 (495) 741 70 87, +7 (499) 707 09 00
alo@martinex.ru