

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

4
2011

*ревматология, травматология
и ортопедия*

Тема номера:

Лечение остеопороза

Патогенез и терапия глюкокортикоидного остеопороза

Препараты алендроновой кислоты в лечении остеопороза

Люди. События. Даты

Премия Москвы присуждена за программу реабилитации пациентов с костно-суставной патологией

Клиническая эффективность

Противовоспалительная терапия анкилозирующего спондилита инфликсимабом

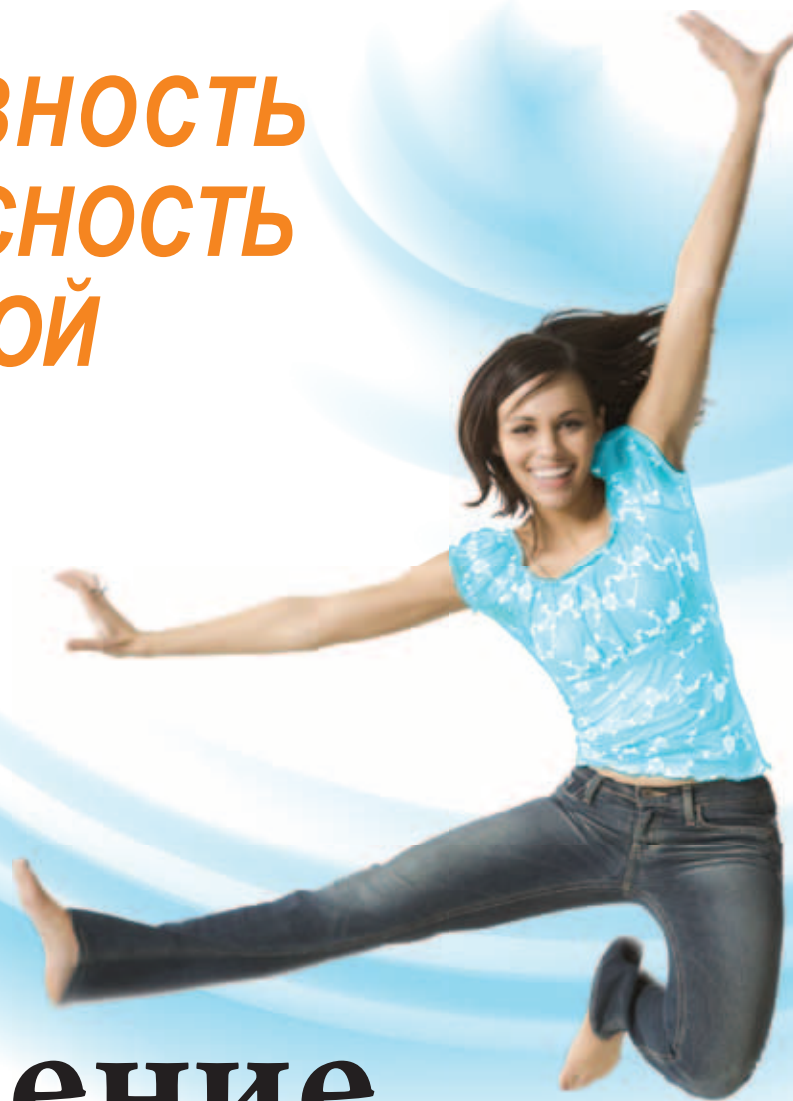
Применение хондропротекторов при артрозо-артрите тазобедренного сустава

МОВАЛИС 15

МЕЛОКСИКАМ

 таблетки 15 мг  суппозитории 15 мг  ампулы 15 мг/1,5 мл

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ
ДЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ**



Движение

без боли



**Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
А. БАЗЫЛЮК
(medrek@webmed.ru)

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

**Д.Е. КАРАТЕЕВ,
научный редактор (Москва)**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА (Москва), В.В. БАДОКИН
(Москва), Р.М. БАЛАБАНОВА (Москва),
В.И. ВАСИЛЬЕВ (Москва), Л.Н. ДЕНИСОВ
(Москва), О.Б. ЕРШОВА (Ярославль),
Н.А. ЕСЬКИН (Москва), А.В. ЕЛОНАКОВ
(Москва), Н.В. ЗАГОРОДНИЙ (Москва),
Е.Г. ЗОТКИН (Санкт-Петербург),
О.М. ЛЕСНЯК (Екатеринбург), В.И. МАЗУРОВ
(Санкт-Петербург), Л.В. МЕНЬШИКОВА
(Москва), В.Н. МЕРКУЛОВ (Москва),
Е.Л. НАСОНОВ (Москва), Ю.А. ОЛЮНИН
(Москва), С.К. СОЛОВЬЕВ (Москва),
Н.В. ТОРОПЦОВА (Москва), Н.В. ЧИЧАСОВА
(Москва), Н.А. ШОСТАК (Москва),
Ш.Ф. ЭРДЕС (Москва), Н.В. ЯРЫГИН (Москва)

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Шеф-редактор
О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор
М. ЧИРКОВА

Медицинский редактор
Л. ГОЛОВИНА

Пишущий редактор
А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректор
Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер
Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка
И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

**Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:**
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3,
тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано Федеральной службой
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 8,5 тыс. экз.

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.

Содержание

Люди. События. Даты

Андрей ПИХЛАК и Ольга ВЕЛИЧЕНКО:
«Развитие остеопороза можно не только затормозить, но и повернуть вспять» 2

Медицинские новости 8

Остеопороз

Л.А. МАРЧЕНКОВА, А.В. ДРЕВАЛЬ, Е.Ю. ПОЛЯКОВА
Патогенез, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза
у женщин в период постменопаузы 10

Е.М. ЗАЙЦЕВА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА
Препараты аллендроновой кислоты в лечении остеопороза 16

Анкилозирующий спондилит

О.А. РУМЯНЦЕВА, А.Г. БОЧКОВА, Е.Ю. ЛОГИНОВА, А.А. НОВИКОВ,
Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, Н.В. БУНЧУК
Влияние терапии инфликсимабом на лабораторные маркеры воспаления
у больных анкилозирующим спондилитом 22

Терапия артрозо-артритов

Н.В. ЯРЫГИН, О.К. ШАКЛЫЧЕВ, Е.И. КАРАМЫШЕВА
Диагностика эффективности консервативного лечения артрозо-артритов
с использованием препарата Артра 30

Купирование болевого синдрома

В.В. БАДОКИН
Эффективность и переносимость эторикоксиба (Аркоксии)
при ревматических заболеваниях 34

М.С. ЕЛИСЕЕВ
Подход к назначению НПВП:
случайный выбор, концептуальный подход,
экономическая целесообразность или собственный опыт? 42

Медицинский форум

*XXV Всемирный конгресс SICOT. Сателлитный симпозиум компании «Байер»
«Новые пероральные антикоагулянты в ортопедии»*

Пероральные антикоагулянты: высокая эффективность
и удобство применения 48

Литература 56



Андрей Пихлак и Ольга Величенко: «Развитие остеопороза можно не только затормозить, но и повернуть вспять»

Премия Москвы в области медицины присуждается за наиболее эффективные, отличающиеся новизной и оригинальностью работы врачей, способствующие развитию практического здравоохранения и медицинской науки. В этом году она была присуждена за разработку и внедрение в практику программы реабилитации пациентов с костно-суставной патологией. О том, в чем суть этой программы, наш корреспондент беседует с лауреатами премии – заведующим кафедрой ревматологии, руководителем Научно-учебно-практического центра «Болезни суставов и позвоночника» Московского государственного медико-стоматологического университета, к.м.н. Андреем Эдуардовичем ПИХЛАКОМ и заведующей отделением медико-социальной реабилитации Социально-реабилитационного центра ветеранов войн и Вооруженных Сил Ольгой Леонидовной ВЕЛИЧЕНКО.



К.м.н.
А.Э. Пихлак

А.Э. Пихлак:

– Поражения опорно-двигательного аппарата, наравне с сердечно-сосудистой патологией, болезнями дыхательной системы и онкологией, занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости старшего поколения. Происходящие с возрастом изменения костной ткани человека часто приводят к возникновению остеопороза и остеоартроза. Прогнозируется дальнейший рост распространенности этих заболеваний и, соответственно, их осложнений (по данным ВОЗ, к 2050 г. ожидается более чем трехкратное увеличение числа переломов бедра по сравнению с 1990 г.). Возникающие при этом ограничения мобильности пациентов требуют не только длительного и дорогостоящего лечения, но и вызывают необходимость оказания им постоянной помощи. Все это приводит к серьезным социально-экономическим издержкам и увеличивает нагрузку на экономически активную часть населения. Актуальность этой проблемы признана на международном уровне: не случайно ВОЗ объявила 2000–2010 гг. декадой костно-суставной патологии.

С 2003 г. по инициативе и при участии Научно-учебно-практического центра «Болезни суставов и позвоночника» МГМСУ и поддержке Департамента социальной защиты населения Москвы и Московского дома ветеранов войн и Вооруженных Сил реализуется



Премия г. Москвы в области медицины



Рис. 1. Обследование на костном денситометре Hologic Delphi W



Рис. 2. Денситометрическое обследование на аппарате Osteometer DTX-200

программа медико-социальной реабилитации больных с костно-суставной патологией.

На этапе подготовки к реализации программы проводился анализ распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата среди ветеранов, находящихся в реабилитационном центре. Полученные данные показали, что костно-суставные нарушения встречаются у 96% ветеранов и являются ведущей причиной потери мобильности. Цель программы – улучшение качества и продолжительности жизни ветеранов Великой Отечественной войны, страдающих костно-суставной патологией.

Для включения пациентов в программу врачами центра проводится первичный отбор по специальной методике, оценивающей анамнестические и клинические данные, а также факторы риска развития остеопороза.

О.Л. Величенко:

– Денситометрическое обследование пациентов, необходимое для диагностики остеопороза, до поступления в реабилитационный центр проводилось в единичных случаях. Акцент в работе был сделан на выявлении пациентов с этой патологией и их комплексной медико-социальной реабилитации. Для включения пациентов в программу врачами центра проводится первичный отбор по специальной методике, оценивающей анамнестические и клинические данные, а также факторы риска развития остеопороза. К последним относятся женский пол, хрупкое телосложение и возраст старше 65 лет. Прочими факторами риска являются наличие перелома при минимальной нагрузке в прошлом (переломы после 50 лет имели место у 78,6% обследованных пациентов), неблагоприятный семейный анамнез по переломам, дефицит половых гормонов как у женщин, так и у мужчин, системный прием кортикостероидных гормонов, антикоагулянтов, ряда других препаратов. Причиной остеопороза также могут быть болезни эндокринной системы и органов пищеварения, почек, крови, ревматические заболевания. Если у пациента имеется заболевание пародонта, также можно предположить наличие остеопороза (харак-



О.Л. Величенко

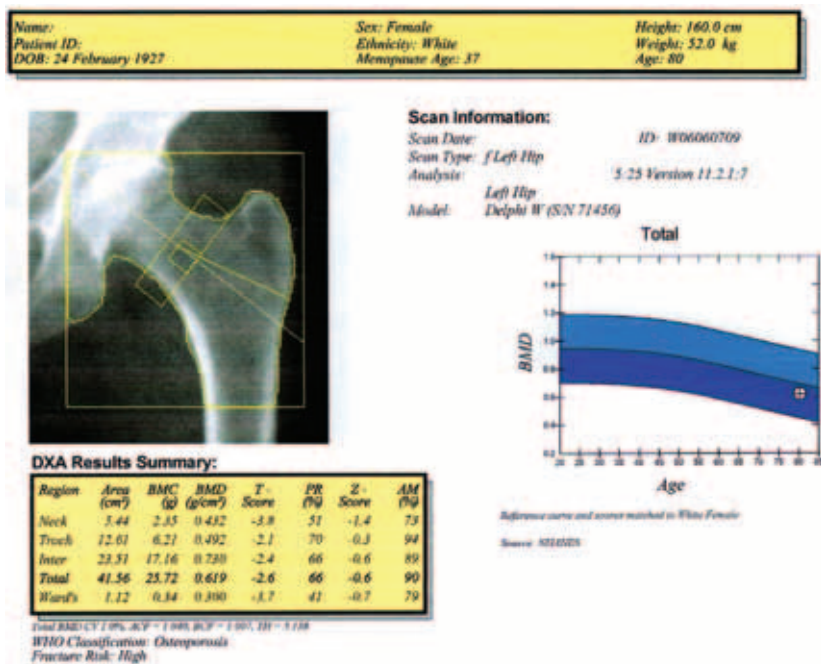


Рис. 3. Результаты измерения минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости

терна повышенная прозрачность костной ткани на панорамном рентгеновском снимке челюсти). К факторам риска, на которые можно повлиять, относятся недостаточное поступление в организм кальция и витамина D, курение, несбалансированное питание. Низкая физическая активность также приводит к снижению минеральной плотности кости, особенно при длительном постельном режиме.

При наличии показаний пациентам проводится костная денситометрия предплечья (рис. 1, 2), а при выявлении признаков патологии – костная денситометрия бедренных костей и поясничного отдела позвоночника. При необходимости назначается лабораторное обследование для выявления пато-

логии кальций-фосфорного обмена. Оно включает в себя определение общего и ионизированного кальция, паратгормона, щелочной фосфатазы, а в ряде случаев – маркеров резорбции и образования кости.

Всего с апреля 2005 г. по ноябрь 2011 г. в программу было включено 3640 ветеранов, проведено 4835 денситометрических исследований.

С учетом данных обследования больным назначается лечение, направленное на улучшение обменных процессов в мышечной и костной тканях. Широко используются электротерапевтические процедуры: биорезонансная терапия, УВЧ-терапия, дарсонвализация, лазеротерапия, низкочастотная электротерапия. Применяется магнитотерапия постоянным и переменным магнитными полями, различные методы механотерапии. Термотерапия представлена инфракрасной сауной, криосауной и аппаратами для локального воздействия. Хорошим целебным эффектом обладают методы бальнеотерапии: различные виды лечебных ванн (скипидарные, с бишофитом, морской солью), подводный гидромассаж, лечебные души: циркулярный, Шарко, Виши. Широко используются методы фитотерапии и иглорефлексотерапии.

Обязательная составляющая программы реабилитации – занятия лечебной физкультурой по специально разработанным методикам. Они направлены на улучшение функционального состояния опорно-двигательной системы, разгрузку суставов и укрепление мышц, тренировку сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Занятия осуществляются индивидуально и малогрупповым методом в медленном и среднем темпе в положении без статических нагрузок (сидя, лежа). Лечебная физкультура продолжается и при посещении пациентами плавательного бассейна.

Существенную роль в реабилитации пациентов играет психологическая служба центра. Известно, что потеря или ограничение мобильности является для больных серьезной психологической проблемой. В кабинете психологической разгрузки проводятся групповые занятия и индивидуальные консультации.

Для профилактики и лечения остеопороза назначаются препараты кальция. Чтобы улучшить усвоение кальция, желателно принимать его вместе с витамином D, удобнее в составе комбинированных препаратов. При установленном диагнозе остеопороза применяются антиостеопоротические средства, замедляющие разрушение кости, повышающие образование костной ткани и улучшающие качество кости. Для уменьшения болевого синдрома и мышечного напряжения пациентам назначаются анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства и миорелаксанты.

С учетом данных обследования больным назначается лечение, направленное на улучшение обменных процессов в мышечной и костной тканях. Широко используются электротерапевтические процедуры: биорезонансная терапия, УВЧ-терапия, дарсонвализация, лазеротерапия, низкочастотная электротерапия.



Премия г. Москвы в области медицины

Социально-реабилитационный центр ветеранов войн и Вооруженных Сил

В центре, расположенном в Москве на территории живописного Екатерининского парка, созданы все условия для комфортного проживания и отдыха. Особое внимание уделяется людям с проблемами опорно-двигательного аппарата. Предусмотрены дополнительные меры безопасности: специальные поручни по пути следования в коридорах, лестничные проемы оформлены дополнительными перилами, края ступенек на лестнице обо-

значены контрастным цветом, подготовлены номера со специальными поручнями в ванной комнате и туалете. В центре есть прекрасно оборудованный спортивный зал, укомплектованный современными тренажерами, и комфортный плавательный бассейн, оснащенный по последнему слову техники. Современная аппаратура, установленная в физиотерапевтических кабинетах, позволяет проводить различные процедуры.



Социально-реабилитационный центр ветеранов войн и Вооруженных Сил



Специальные поручни в коридоре



Подъемник



Ванная, оборудованная специальными поручнями



Специальные поручни в туалете



Плавательный бассейн



Лестница с дополнительными перилами



Подбор индивидуальных средств опоры



Спортивный зал



Работа Школы пациентов с остеопорозом

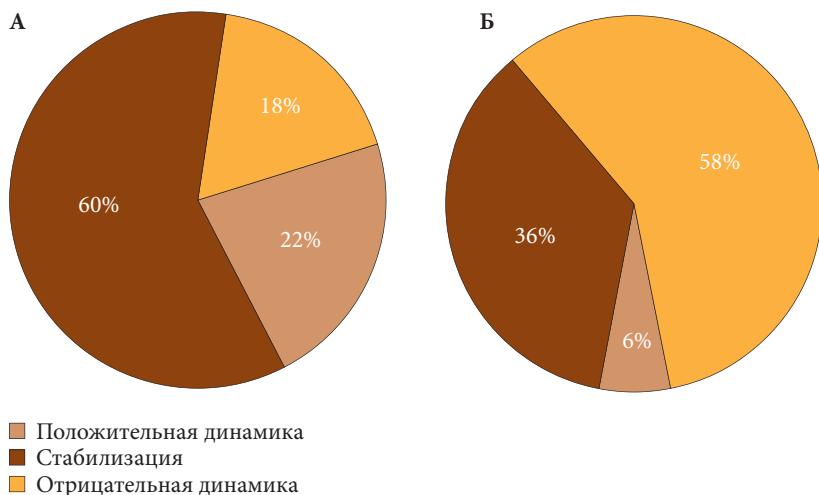


Рис. 4. Динамика остеопороза у пациентов, выполнявших (А) и не выполнявших (Б) рекомендации врачей

Социальные аспекты процесса реабилитации – предмет деятельности Школы для пациентов с остеопорозом. Занятия с пациентами в этих школах проводятся групповым методом по 10–12 человек в кабинете, оснащенном наглядными пособиями, иллюстрационными материалами, экспозицией лекарственных препаратов и технических средств реабилитации. В ходе занятий пациенты получают базовые навыки медико-социальной реабилитации, обучаются основам безопасности в быту, навыкам выработки правильного стереотипа движений (избегать наклонов при работе по дому, резких движений и подъема тяжестей и т.д.), оптимального обустройства жилого помещения (избегать скользких полов, неприкрепленных ковриков, проводов, порошков и т.д.), а также основам лечебной гимнастики. Подробно изучаются вопросы диетического питания, особое внимание пациентов обращается на достаточное содержание в повседневном рационе кальция, проводится обучение по подсчету количества элементарного кальция.

Медицинские работники стараются мотивировать пациентов к активному образу жизни, убедить их

Медицинские работники стараются мотивировать пациентов к активному образу жизни, убедить их в необходимости самоконтроля и выполнения врачебных рекомендаций в амбулаторных и домашних условиях.

в необходимости самоконтроля и выполнения врачебных рекомендаций в амбулаторных и домашних условиях.

Данные по пациентам архивируются в бумажном и электронном вариантах. Существует возможность обратной связи с пациентами по телефону. Своеобразным обобщением работы кабинета явилось издание пособия для пациентов «Остеопороз: полезные советы». С 2007 г. в рамках Школы для пациентов сотрудники университета проводят занятия по геронтостоматологии, направленные на профилактику заболеваний зубов и десен.

Нам представилась возможность оценить эффективность проводимых мероприятий у 305 пациентов, повторно поступивших в Социально-реабилитационный центр ветеранов войн и Вооруженных Сил через 1,5–4 года после первого посещения. Динамика оценивалась по результатам контрольного денситометрического обследования (рис. 3).

Из 305 обследованных повторно 149 человек (48,8%) в той или иной степени выполняли полученные рекомендации по лечению, питанию и ЛФК, а 156 человек (51,2%) не выполняли рекомендаций. В первой группе пациенты распределились следующим образом: положительная динамика – у 33 человек (22%); стабилизация – у 89 человек (60%), отрицательная динамика – у 27 человек (18%). Во второй группе положительная динамика была выявлена у 9 ветеранов (6%), стабилизация процесса отмечалась у 57 (36%), а отрицательная динамика – у 90 (58%). Таким образом, отмечается существенная разница в группах пациентов с различным отношением к выполнению врачебных рекомендаций (рис. 4). При соблюдении всех рекомендаций по лечению можно ожидать положительную динамику с приростом плотности кости до 5% в год.

Особое внимание мы уделяем обучению медицинского персонала. Образовательная часть программы с учетом рекомендаций ВОЗ по проведению декады (2000–2010 гг.) костно-суставной патологии предусматривает и обучение медиков. Для врачебного персонала Социально-реабилитационного центра ветеранов войн и Вооруженных Сил и Московского дома ветеранов войн и Вооруженных Сил сотрудниками кафедры ревматологии ФПДО МГМСУ проводились циклы тематического усовершенствования «Диагностика и лечение болезней суставов» и «Современные возможности диагностики, лечения и мониторинга остеопороза». Для последилового образования среднего медицинского персонала кафедрой ревматологии ФПДО была подготовлена программа цикла тематического усовершенствования «Основы сестринского дела при заболеваниях опорно-двигательного аппарата», адаптированная к потребностям учреждений социального обслуживания.



Премия г. Москвы в области медицины

Результаты внедрения программы были представлены на трех московских городских научно-учебно-практических конференциях (сопредседатели оргкомитета – руководитель Департамента социальной защиты населения Москвы В.А. Петросян и президент МГМСУ, академик РАМН Н.Д. Ющук), которые прошли в 2008, 2009, 2010 гг. на базе Социально-реабилитационного центра ветеранов войн и Вооруженных Сил и на круглом столе по итогам реализации программы, организованном Московским домом ветеранов войн и Вооруженных Сил в 2009 г.

А.Э. Пихлак:

– В целом в результате комплексных реабилитационных мероприятий у пациентов заметно улучшается самочувствие, появляется мотивация к лечению, формируется более ответственное отношение к собственному здоровью, повышается мобильность, что в конечном итоге приводит к улучшению качества жизни пожилого человека. Программа дает и определенный экономический эффект, связанный с предупреждением переломов и предотвращением прогрессирования патологии.

Использование программно-целевого подхода в организации работы с пожилыми пациентами в различных учреждениях здравоохранения и социального обслуживания будет способствовать продлению активной жизнедеятельности старшего поколения.

Особенно важной и сложной является работа с ветеранами, потерявшими мобильность. В этих случаях незаменимыми являются патронажная служба и служба медико-социальной реабилитации ветеранов на дому Московского дома ветеранов войн и Вооруженных Сил, которые обеспечивают лечение, питание и уход за ветеранами.

Проведенная работа подтвердила международный опыт, свидетельствующий о важности и результативности сотрудничества муниципальных, ветеранских и академических структур, особенно когда это касается вопросов, связанных со здравоохранением и социальной сферой. Именно поэтому закономерно, что лауреатами премии Москвы в области медицины за 2011 г. стали сотрудники тех



Выступление А.Э. Пихлака на вручении Премии города Москвы 2011 г. в области медицины

организаций и ведомств, которые принимали непосредственное участие в реализации программы: Николай Дмитриевич Ющук – президент МГМСУ, академик РАМН, член общественной палаты РФ (руководитель коллектива), Владимир Васильевич Жеглов – первый заместитель председателя Московского дома ветеранов войн и Вооруженных Сил, генерал-майор медицинской службы, Александр Иванович Яковлев – заместитель начальника управления организации социального обслуживания Департамента социальной защиты населения города Москвы, Николай Петрович Шестопалов – директор Социально-реабилитационного центра ветеранов войн и Вооруженных Сил, Владимир Алексеевич Логачев – ассистент кафедры ревматологии ФПДО МГМСУ, Юрий Анатольевич Шпаченко – главный врач Московского дома ветеранов войн и Вооруженных Сил и Елена Владимировна Ухлина – ведущий научный сотрудник лаборатории обменных заболеваний суставов и позвоночника МГМСУ.

Очевидно, что использование программно-целевого подхода в организации работы с пожилыми пациентами в различных учреждениях здравоохранения и социального обслуживания будет способствовать продлению активной жизнедеятельности старшего поколения. Результаты программы по медико-социальной реабилитации больных с костно-суставной патологией позволяют сделать вывод о необходимости расширения работы в этом направлении и внедрении подобных программ в других медицинских и социальных учреждениях. Это поможет как пациентам, так и медицинским работникам лучше справиться с этими распространенными социально значимыми заболеваниями. ☺

Беседовала А. Майская



Опубликованы результаты исследований ATLAS, PREMIER и DE019

Результаты исследования ATLAS демонстрируют эффективность адалимумаба у пациентов с активной формой анкилозирующего спондилита. Результаты исследований PREMIER и DE019 свидетельствуют о долгосрочном подавлении прогрессирования раннего и длительно текущего ревматоидного артрита при применении адалимумаба.

На конгрессе Американской коллегии ревматологии (ACR) в Чикаго, США, объявлены результаты открытого расширенного периода исследования ATLAS (Adalimumab Trial Evaluating Long-Term Safety and Efficacy for Ankylosing Spondylitis) – оценки долгосрочной безопасности и эффективности лечения адалимумабом анкилозирующего спондилита (АС) за пятилетний период, в ходе которого оценивался долгосрочный эффект лечения препаратом компании «Эбботт» Хумира® (адалимумаб) у пациентов с активной формой анкилозирующего спондилита. Показано, что средняя оценка индекса активности анкилозирующего спондилита (BASDAI) в начале исследования и через пять лет составила 6,0 (+/-2,0) и 1,8 (+/-1,9) соответственно. Оценка BASDAI – комбинированный показатель активности заболевания, который позволяет оценить степень утомляемости, интенсивность боли в спине и периферических суставах, локальную болезненность и утреннюю скованность по шкале от 0 до 10 баллов. У пациентов, получавших адалимумаб в открытом продленном периоде исследования в течение пятого года исследования, также наблюдалось улучшение подвижности позвоночника и качества жизни.

На конгрессе Американской коллегии ревматологии были также представлены результаты открытых продленных расширенных периодов исследований III фазы PREMIER и DE019, в рамках которых оценивалась эффективность и безопасность адалимумаба в сочетании с метотрексатом (МТ) на протяжении восьми лет применения у пациентов с ранним среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом (РА), а также на протяжении 10 лет применения у пациентов с длительно текущим среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом. В рамках обоих исследований оценивали активность заболевания,

улучшение физических функций, а также степень замедления рентгенологического прогрессирования; в том числе оценивалась доля пациентов, у которых не наблюдалось дальнейшего рентгенологического прогрессирования.

PREMIER – рандомизированное контролируемое исследование III фазы, в котором участвовали пациенты с ранним среднетяжелым и тяжелым РА, ранее не получавшие метотрексат. На протяжении двух лет слепого периода пациенты получали МТ, или адалимумаб, или адалимумаб в комбинации с МТ. В рамках исследования оцениваемыми показателями являлись изменение общей оценки по модифицированной шкале Шарпа (mTSS), которая включает оценку числа эрозий суставов и выраженность сужения суставной щели; и индекс активности заболевания при оценке 28 суставов (DAS28) – комбинированный показатель, который включает такие переменные, как число болезненных и припухших суставов и скорость оседания эритроцитов или уровень С-реактивного белка, а также оценку активности заболевания пациентом. После 8 лет терапии адалимумабом (в комбинации с МТ или в монотерапии) у половины пациентов не наблюдалось припухших (52,5%) или болезненных (47,9%) суставов.

DE019 представляло собой рандомизированное контролируемое исследование III фазы, в котором участвовали пациенты с длительно текущим среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом и неадекватным ответом на лечение метотрексатом.

В рамках исследования DE019 после 10 лет лечения препаратом Хумира® не было выявлено никаких новых данных, связанных с безопасностью данного препарата.

Результаты контролируемого этапа исследования продемонстрировали клиническое и рентгенографическое превосходство применения адалимумаба в комбинации с МТ над плацебо в комбинации с МТ. В общей сложности 202 пациента продолжили лечение адалимумабом в сочетании с МТ в рамках открытого продленного периода в течение 10 лет. Среднее изменение по шкале mTSS у пациентов, изначально рандомизированных в группу адалимумаба 40 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с МТ, составило 0,7. Отсутствие рентгенологического прогрессирования заболевания (изменение по шкале mTSS не более 0,5) отмечалось у 50% пациентов через 10 лет терапии.

Пресс-релиз компании «Эбботт»

Основные международные мероприятия в области ревматологии в 2012 г.

16–19.01	10-я Панарабская конференция по ревматологии и 2-я конференция ревматологов Саудовской Аравии. Йедах, Королевство Саудовская Аравия
19–22.01	Всемирный конгресс дебатов и консенсусов в области болезней костей, мышц и суставов. Барселона, Испания
25–28.01	Достижения в ревматологии. Мадрид, Испания
28–03.02	Зимний симпозиум по ревматологии Американского колледжа ревматологов. Сноумасс Виллидж, Колорадо, США
02–04.02	Всемирный конгресс по системной склеродермии. Мадрид, Испания
21–24.03	Европейский конгресс по остеопорозу и остеоартрозу Международного фонда остеопороза совместно с Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (IOF-ECCEO12). Бордо, Франция
23–25.03	Курсы по ультразвуковой диагностике в педиатрической ревматологии. Мадрид, Испания
18–21.04	17-й Панамериканский конгресс по ревматологии (PANLAR). Пунто-Кана, Доминиканская Республика
27–29.04	АКР курсы по ультразвуковой диагностике для ревматологов. Чикаго, США
26–29.04	Всемирный конгресс по остеоартрозу. Барселона, Испания.
09–13.05	8-й Международный конгресс по аутоиммунитету. Гранада, Испания
16–19.05	Конгресс ревматологов СНГ (с участием иностранных специалистов). Астана, Республика Казахстан
19–23.05	39-й Ежегодный конгресс Европейского общества кальцифицированных тканей. Стокгольм, Швеция
06–09.06	Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (EULAR). Берлин, Германия
27–01.07	3-я Всемирная конференция по псориазу и псориатическому артриту. Стокгольм, Швеция
13–17.07	15-я Международная конференция по болезни Бехчета. Йокогама, Япония
02–05.09	Скандинавский конгресс ревматологов. Копенгаген, Дания
05–08.09	Европейский конгресс по иммунологии. Глазго, Великобритания
10–14.09	15-й Азиатско-Тихоокеанский конгресс ревматологов. Мёртвое море, Иордания
12–15.10	Ежегодная конференция Американского общества исследований в области кости и минералов. Миннеаполис, США
09–14.11	76-й Ежегодный конгресс Американской коллегии ревматологов. Вашингтон, США



Патогенез, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у женщин в период постменопаузы

К.м.н. Л.А. МАРЧЕНКОВА, д.м.н., проф. А.В. ДРЕВАЛЬ,
к.м.н. Е.Ю. ПОЛЯКОВА

Среди разнообразных форм вторичного остеопороза по распространенности и медико-социальному значению первое место занимает глюкокортикоидный остеопороз (ГКО), который развивается на фоне длительного постоянного приема глюкокортикоидов (ГК) либо вследствие эндогенной гиперсекреции ГК надпочечниками. В настоящее время прием ГК считается основной причиной развития вторичного остеопороза как у женщин, так и у мужчин [8, 19].

Влияние ГК на костную ткань

В Великобритании системные ГК (СГК) принимает около 1% взрослого населения, а среди возрастной группы 70–79 лет – до 2,4% [37]. ГК-терапия приводит к быстрому снижению минеральной плотности кости (МПК), при этом наиболее существенные потери наблюдаются в первый год использования ГК, особенно в течение первых 6 месяцев, и могут достигать 20% [17]. Женщины в постменопаузе подвержены большему риску развития ГКО в связи с дефицитом половых гормонов, который приводит к активной потере костной массы, поэтому риск развития

переломов у данной категории больных очень высок [14, 38]. При использовании СГК быстрое снижение МПК наблюдается в губчатой кости уже в первый год от начала терапии [17]. Именно поэтому, по данным большинства исследований, при ГКО в первую очередь возрастает вероятность развития переломов в костях с трабекулярным типом строения: телах позвонков, ребрах, костях таза, головке бедренной кости, дистальном отделе лучевой и проксимальном отделе плечевой кости [8, 25]. У больных, получающих ГК, относительный риск таких переломов в несколько раз выше, чем

в общей популяции. У женщин в постменопаузе на фоне терапии СГК при снижении МПК на 1 стандартное отклонение риск переломов позвоночника возрастает на 85%, а в случае увеличения суточной дозы на 10 мг – на 62% [38]. Возникающие компрессионные деформации тел позвонков могут вызывать боль, приводить к снижению двигательной активности и влиять на психологическое состояние пациентки. Последние исследования показывают, что длительное использование СГК ведет к снижению МПК и увеличению роста числа переломов также в кортикальной костной ткани, в частности в шейке бедра [37]. Кроме того, имеются данные об увеличении относительного риска переломов бедра даже при периодическом использовании коротких курсов СГК в связи с обострением заболевания [39]. Риск возникновения переломов увеличивается с возрастанием суточной и совокупной доз, а также длительности приема ГК [8, 25, 36]. При этом многочисленные исследования показали, что безопасных в отношении костной ткани доз СГК не существует, так как риск переломов значимо по-



вышается даже при дозе 2,5–7,5 мг/сут [36]. В этой связи решением Американской коллегии ревматологов доза ГК, не требующая денситометрического контроля, снижена с 7,5 до 5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [28].

Принимая во внимание выраженное негативное действие СГК на костную ткань, большой практический интерес вызывает внедрение ингаляционных ГК (ИГК). Считается, что ИГК более безопасны по отношению к костной ткани, чем пероральные, поскольку оказывают локальное действие и быстро метаболизируются в печени. В частности, установлено, что относительный риск переломов у больных, принимающих ИГК, несколько выше, чем в группе контроля, но не отличается от группы больных, получавших только бронхорасширяющие препараты [35]. По результатам метаанализа, опубликованного в Cochrane Review, применение ИГК не приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов [21]. С другой стороны, имеются данные о нежелательном влиянии ИГК на костную ткань как в случае применения высоких доз ингаляционных препаратов, так и вследствие предшествующего приема пероральных ГК, большой длительности терапии и исходно низкой костной массы у пациентов [1]. Кроме того, некоторые авторы указывают на увеличение костных потерь при приеме ИГК в постменопаузе в связи с низким уровнем эстрогенов [16]. По результатам проведенного в МОНКИ им. М.Ф. Владимирского исследования, включившего 81 женщину в постменопаузе, получавшую терапию различными формами ГК, и 123 женщины в постменопаузе в составе группы контроля, ИГК не оказывают значимого влияния на уровень МПК и риск переломов, однако постоянный прием высоких доз является дополнительным фактором риска развития остеопороза у женщин в постменопаузе [4].

На обратимость изменений в костной ткани при отмене ГК или устранении гиперсекреции ГК надпочечниками указывали многие исследователи [27, 36]. В частности, при достижении ремиссии болезни Иценко – Кушинга происходит увеличение плотности костной ткани как в телах позвонков, так и в бедре, что говорит об обратимости стероидного поражения костей [27]. Как показали наши исследования, восстановление МПК у женщин, страдающих болезнью Иценко – Кушинга, наблюдается в среднем в первые 5 лет лабораторной ремиссии заболевания [3]. Кроме того, у женщин в фазе стойкой ремиссии болезни Иценко – Кушинга и в период физиологической постменопаузы отмечаются в целом более высокие показатели массы тела, значимо большие значения МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра, а также меньшая активность процессов резорбции и костеобразования по сравнению с женщинами в постменопаузе без гиперкортицизма в анамнезе. Существенное снижение костной массы на фоне ремиссии наблюдается только в поздний период постменопаузы – 10 лет и более [3].

Патогенез ГКО у женщин в постменопаузе

Развитие ГКО связано с нарушением баланса между процессами костного ремоделирования: происходит подавление формирования костной ткани при одновременной активации костной резорбции.

ГК оказывают прямой подавляющий эффект на активность остеобластов, замедляя дифференцировку клеток-предшественников остеобластов за счет воздействия на их ядерные стероидные рецепторы. Кроме того, ГК усиливают апоптоз остеобластов, который считается основополагающей причиной развития ГКО. Одним из механизмов усиления апоптоза остеобластов и остеоцитов считается ингибирование ГК гена

транскрипции интерлейкина-11, что в конечном счете приводит к подавлению костного образования [12]. ГК также ослабляют синтез коллагена I типа за счет угнетения экспрессии соответствующего гена, уменьшают выработку простагландинов, интерлейкинов 1 и 6, местных факторов роста костной ткани ИФР-1, ТФР-β, в результате чего подавляется костеобразование [19]. По данным ряда гистоморфометрических исследований, в результате прямого действия ГК на костное формирование количество обновленной кости в каждом цикле ремоделирования сокращается на 30% [24].

Механизм, ведущий к усилению костной резорбции в результате воздействия ГК, остается до конца не раскрытым. Известно, что ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике, способствуют уменьшению тубулярной реабсорбции кальция, возрастанию его экскреции с мочой, и вследствие негативного кальциевого баланса развивается вторичный гиперпаратиреозидизм, который активизирует процессы резорбции в костной ткани [15].

Многочисленные исследования показали, что безопасных в отношении костной ткани доз системных глюкокортикоидов не существует, так как риск переломов значительно повышается даже при дозе 2,5–7,5 мг/сут.

Однако, по данным некоторых авторов, у больных, принимающих высокие дозы ГК, абсорбция кальция и уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови соответствовали норме [26]. Другой механизм резорбтивного эффекта ГК заключается в их влиянии на систему регуляторных белков, играющих важную роль в процессе ремодели-



рования костной ткани – систему остеопротегерин-RANK-RANKL. Установлено, что ГК снижают продукцию остеопротегерина и увеличивают выработку RANK-лиганда, что приводит к стимуляции пролиферации и повышению резорбтивной активности остеокластов [20].

При заболеваниях, сопровождающихся эндогенным гиперкортицизмом, избыточная продукция эндогенных ГК оказывает негативное действие на репродуктивную систему, снижая продук-

цирующего тестостерона падает на 25–50% [15]. У женщин с наступлением менопаузы увеличивается скорость костного ремоделирования, повышается резорбция кости и снижается процесс остеосинтеза, что приводит к необратимым потерям костной массы [15]. Избыток ГК ведет к подавлению синтеза андростендиона, вырабатываемого в надпочечниках, и, как следствие, к уменьшению выработки экстрагонадального эстрогена и эстрадиола, что увеличивает риск развития остеопороза в постменопаузе [14, 38].

Медикаментозная терапия и профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, принимающих ГК

Подходы к профилактике ГКО имеют определенные особенности в различных группах пациентов. Первичную профилактику необходимо проводить для предупреждения потери МПК у всех больных, начинающих прием ГК длительностью не менее трех месяцев. Целью вторичной профилактики (или лечения) является предотвращение дальнейших костных потерь и переломов у пациентов с низкой МПК и/или наличием переломов в анамнезе на фоне длительной ГК-терапии [5]. Профилактические мероприятия должны быть также направлены на устранение факторов риска и профилактику падений. Имеются данные, что ранняя активная профилактика и лечение могут не только замедлить потерю костной массы у больных, принимающих ГК, но и частично ее восстановить [1].

Препаратами первой линии лечения ГКО в целом и у женщин в постменопаузе в частности заслуженно считаются бисфосфонаты – аналоги неорганического пирофосфата, которые прочно связываются с кристаллами гидроксипатита кости в местах костного ремоделирования и подавляют костную резорбцию. В настоящее время для лечения ГКО применяются бисфосфонаты алендронат

натрия, ризедронат натрия и золедроновая кислота.

Алендронат натрия. В исследовании К. Saag и соавт. (1998) было выявлено достоверное увеличение МПК позвоночника и бедра при использовании алендроната в дозах 5 и 10 мг/сут в сочетании с кальцием и витамином D независимо от пола и возраста больных, дозы и продолжительности ГК-терапии [32]. Кроме того, через 2 года наблюдения у женщин в постменопаузе было отмечено снижение риска новых переломов тел позвонков на 90% по сравнению с группой плацебо [7]. В другом рандомизированном открытом сравнительном исследовании алендронат в дозе 10 мг/сут за два года лечения более значимо увеличивал МПК позвоночника (на 5,9%) и шейки бедра (на 0,9%) и предотвращал возникновение новых переломов по сравнению с кальцитриолом в дозе 0,5–0,75 мкг/сут и эргокальциферолом в дозе 30 000 МЕ в неделю [34]. Важно, что препарат эффективен у женщин как до наступления менопаузы, так и после.

Несколько плацебоконтролируемых рандомизированных исследований посвящено эффективности *ризедроната натрия* при ГКО. В РКИ, включившем 224 мужчины и женщины, только начинающих длительный прием ГК, пациенты получали ризедронат в дозировке 2,5 или 5 мг/сут в день или плацебо. Через 12 месяцев в группе лечения ризедронатом в дозе 5 мг/сут по сравнению с плацебо была достоверно выше МПК позвоночника (на $3,8 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$), шейки бедра (на $4,1 \pm 1,0\%$, $p < 0,001$) и трохантера (на $4,6 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$), а также наметилась тенденция к снижению риска позвоночных переломов ($p = 0,072$) [11]. В другом крупном рандомизированном исследовании с участием 290 мужчин и женщин, уже получающих преднизолон в дозе $\geq 7,5$ мг/сут в течение 6 месяцев и более, ризедронат в дозе 5 мг достоверно по сравнению с плацебо через 12 месяцев повышал МПК в по-

Препаратами первой линии лечения глюкокортикоидного остеопороза в целом и у женщин в постменопаузе в частности заслуженно считаются бисфосфонаты – аналоги неорганического пирофосфата, которые прочно связываются с кристаллами гидроксипатита кости в местах костного ремоделирования и подавляют костную резорбцию. В настоящее время для лечения ГКО применяются бисфосфонаты алендронат натрия, ризедронат натрия и золедроновая кислота.

цию лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и эстрогена, что также является фактором активации костной резорбции. У женщин с аменореей на фоне болезни Иценко – Кушинга уровень эстрадиола существенно ниже, чем у больных с олигоменореей или нормальным менструальным циклом, и зависит в большей степени от уровня сывороточного кортизола, а не от уровня циркулирующих андрогенов [22].

В постменопаузе выраженные костные потери активируются возникающим дефицитом половых гормонов, так как уровень эстрадиола в течение менопаузы снижается на 90%, а уровень цир-



звоночнике, шейке бедра и трохантере и достоверно снижал риск переломов позвонков на 70% по сравнению с плацебо ($p = 0,042$) [30]. Кроме того, ряд исследований продемонстрировал позитивное действие ризедроната на костную ткань у пациентов, получающих ГК по поводу ревматоидного артрита.

Золедроновая кислота обладает самым мощным антирезорбтивным действием в ряду применяемых в клинической практике современных бисфосфонатов. В крупном трехлетнем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 7765 женщин с постменопаузальным остеопорозом были рандомизированы на группу лечения золедроновой кислотой (5 мг внутривенно 1 раз в год) и группу плацебо. Лечение золедроновой кислотой привело к снижению риска переломов позвонков, по данным рентгеноморфометрии, за три года наблюдения на 70% в сравнении с плацебо (3,3% в группе плацебо; относительный риск 0,30; 95% ДИ 0,24–0,38) и снижению риска переломов бедра на 41% (1,4% в группе лечения против 2,5% для плацебо; относительный риск 0,59; 95% ДИ 0,42–0,83). Наблюдалось также снижение периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков на 25%, 33% и 77% соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений) [10].

Золедроновая кислота продемонстрировала также высокую эффективность в профилактике и лечении ГКО. В мультицентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании изучалась эффективность однократной внутривенной инфузии золедроновой кислоты в сравнении с терапией ризедронатом в дозе 5 мг в день [29]. 833 мужчины и женщины были рандомизированы на группу лечения золедроновой кислотой ($n = 416$) или ризедронатом ($n = 417$). Из числа рандомизиро-

ванных больных была выделена подгруппа лечения ГКО – пациенты, получавшие ГК уже более трех месяцев (272 пациента на золедроновой кислоте и 273 на ризедронате), и подгруппа профилактики – больные, лечившиеся ГК на момент скрининга менее трех месяцев (по 144 пациента на каждом методе терапии). Уже через 6 месяцев терапии золедроновая кислота показала более высокую эффективность в отношении МПК позвоночника и бедра по сравнению с ризедронатом в обеих подгруппах. Через 12 месяцев прирост МПК поясничных позвонков при лечении золедроновой кислотой был значимо выше по сравнению с ризедронатом как в подгруппе лечения (различия между группами составили 1,36%; 95% ДИ 0,67–2,05), так и в подгруппе профилактики (соответственно 1,96%; 95% ДИ 1,04–2,88). В обеих подгруппах при лечении золедроновой кислотой по сравнению с ризедронатом наблюдался больший прирост МПК в шейке бедра, трохантере и проксимальном отделе бедра в целом. Кроме того, лечение золедроновой кислотой способствовало более выраженному замедлению костной резорбции по сравнению с ризедронатом – в обеих подгруппах в первом случае через 12 месяцев наблюдалось более значимое снижение маркеров резорбции β -СТх и P1NP. Число новых позвоночных переломов на фоне обоих методов лечения было очень низким и статистически не различалось [29]. Таким образом, однократная внутривенная инфузия золедроновой кислоты, вероятно, более эффективна в предотвращении костных потерь, чем ризедронат, при проведении профилактики и лечения остеопороза у пациентов, получающих ГК. Другие фармакологические препараты, применяемые для лечения и профилактики ГКО, относятся ко второй линии терапии или применяются в составе комбинированных схем лечения.

Эстроген-гестагенная терапия (ЭГТ). Исследований по оценке эффективности ЭГТ при ГКО сравнительно мало. В большинстве исследований у женщин, получающих ГК в постменопаузальном периоде, на фоне ЭГТ наблюдалось повышение МПК в позвоночнике и шейке бедра без снижения риска переломов [5]. Наше исследование показало, что по влиянию на МПК и биохимические костные маркеры препараты ЭГТ одинаково эффективны в профилактике постменопаузального остеопороза и ГКО [2].

Паратиреоидный гормон. В двойном слепом рандомизированном исследовании продолжительностью 18 месяцев, включившем 428 пациентов, принимающих СГК более трех месяцев в дозе ≥ 5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте, изучали эффективность терипаратида (20 мкг/сут) в сравнении с алендронатом (10 мг/сут ежедневно) [33]. В группе лечения терипаратидом отмечен значимо больший прирост МПК: через 6 месяцев в поясничном отделе позвоночника, а через 12 месяцев – в проксимальном отделе бедра. Через 18 месяцев повышение МПК поясничного отдела позвоночника составило $7,2 \pm 0,7\%$ в группе терипаратида против $3,4 \pm 0,7\%$ в груп-

Золедроновая кислота обладает самым мощным антирезорбтивным действием в ряду применяемых в клинической практике современных бисфосфонатов.

пе алендроната ($p < 0,001$). Значимые различия получены также по частоте переломов позвонков (0,6% и 6,1% соответственно, $p = 0,004$) [33].

Есть опыт применения паратиреоидного гормона у женщин в менопаузе, принимающих ГК и ЭГТ. При этом терапия паратиреоидным гормоном в сочетании с ЭГТ



оказывала значимо больший эффект на МПК позвоночника, чем только ЭГТ [23].

Кальцитонин. В проведенных в разное время исследованиях показано, что использование кальцитонина с целью профилактики ГКО способствует замедлению потери костной массы, но не приводит к приросту МПК [5]. В то же время в случае развившегося ГКО или при длительной ГК-терапии лечение кальцитонином достоверно повышает МПК [31]. У больных с хронической болью в спине, получающих ГК-терапию, анальгетический эффект кальцитонина сохраняется в течение 6–12 месяцев и не ослабевает при продолжительном лечении [31]. Несмотря на значительное количество работ по применению кальцитонина лосося при ГКО, ни в одной из них не оценивалось влияние терапии на риск переломов.

Кальций и препараты витамина D. В настоящее время установлено, что применение препаратов кальция в виде самостоятельной терапии у больных, принимающих СГК, неэффективно [5]. Тем не менее назначение солей кальция при ГКО необходимо для восстановления кальциевого баланса и предотвращения вторичного гиперпаратиреозидизма. Результаты применения комбинированных препаратов кальция в сочетании с нативным витамином D при ГКО противоречивы. В одних исследованиях положительного эффекта в отношении остеопороза получено не было [9], по результатам других работ было сделано заключение, что назначение кальция в комбинации с витамином D способно уменьшить костные потери в течение первого года лечения ГК, но неэффективно при развившемся ГКО [6]. Согласно последним рекомендациям, пациенты, принимающие ГК, должны получать не менее 1000–1500 мг элементарного кальция и 800 МЕ витамина D в сутки [5].

Активные метаболиты витамина D более эффективны по сравнению с нативным витамином D в увеличении МПК пояснично-

го отдела позвоночника и шейки бедра, а также в снижении риска переломов позвонков. В частности, по данным метаанализа, проведенного R.N. de Nijs, активные метаболиты витамина D оказывают значимо более выраженный эффект на МПК позвоночника, а также на риск переломов позвоночника при приеме ГК по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием [13]. Однако эффективность активных метаболитов витамина D была ниже по сравнению с бисфосфонатами как в воздействии на МПК, так и в предупреждении переломов [13].

Когда начинать фармакологическую терапию?

Поскольку после назначения ГК очень быстро активируется потеря костной массы и повышается риск переломов, терапевтическое вмешательство должно быть осуществлено как можно скорее. Для того чтобы в каждом конкретном клиническом случае врачу было легче принять решение о проведении профилактики или лечения ГКО, некоторые страны разработали клинические рекомендации [5, 18, 28]. Комитет по клиническим рекомендациям Американской коллегии ревматологов предлагает назначать антиостеопоротические препараты, если ожидаемая продолжитель-

но в Российских клинических рекомендациях предписывается рассматривать вопрос о проведении профилактических или лечебных мероприятий одновременно с назначением длительной (более трех месяцев) терапии системными ГК [5]. Немецкие клинические рекомендации советуют начинать терапию бисфосфонатами при планируемой длительности терапии ГК более трех месяцев всем пациентам при назначении высокой дозы ГК (> 15 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте), а также женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 70 лет, начинающим применение ГК в средних дозах ($\geq 7,5$ и ≤ 15 мг/сут) [18]. При этом нет необходимости проводить денситометрическое исследование с целью определения уровня МПК. У женщин в пременопаузе и мужчин моложе 70 лет, получающих ГК в дозе $\geq 7,5$ и ≤ 15 мг/сут, а также у всех пациентов, получающих ГК в низких дозах (< 7,5 мг/сут), решение вопроса о назначении терапии может быть принято только после проведения денситометрического исследования и определения степени риска перелома [18].

Таким образом, на сегодняшний день нет общепринятых программ лечения и профилактики ГКО. Не-

В Российских клинических рекомендациях предписывается рассматривать вопрос о проведении профилактических или лечебных мероприятий одновременно с назначением длительной (более трех месяцев) терапии системными глюкокортикоидами.

ность лечения ГК – более трех месяцев [47]. В этом случае терапию следует начинать пациентам, получающим ГК в дозе преднизолон ≥ 5 мг/сут и имеющим Т-критерий $\geq -1,0$ [28]. Анало-

смотря на имеющиеся американские, немецкие, российские и другие рекомендации, оптимальные подходы к профилактике и лечению ГКО требуют дальнейшего совершенствования. ☉



Ф-СИНТЕЗ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

*... время разрушает всё...
Мы не можем остановить время,
но мы можем остановить разрушение...*

РЕЗОКЛАСТИН

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

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



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, www: f-sintez.ru



Препараты алендроновой кислоты в лечении остеопороза

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

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

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

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

Учитывая вышесказанное, лечение ОП должно быть направлено

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

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

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



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

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

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

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

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

Во всех исследованиях ежедневный прием 10 мг алендроната показал высокую эффективность, увеличивая минеральную плотность кости (МПК) в шейке бедра и позвоночнике (уровень доказательности A) и достоверно снижая частоту переломов в позвоночнике, шейке бедренной кости и предплечье. По данным исследования FLEX, у пациентов, переведенных на плацебо после 5 лет терапии алендронатом, отмечалось снижение МПК в проксимальных отделах бедра (-2,4%; 95% ДИ (-2,9)–(-1,8%); $p < 0,001$) и в поясничном отделе позвоночника (-3,7%; 95% ДИ (-4,5)–(-3,0%); $p < 0,001$), однако значения МПК не возвращались к исходному уровню, а риск периферических переломов достоверно между группами не различался.

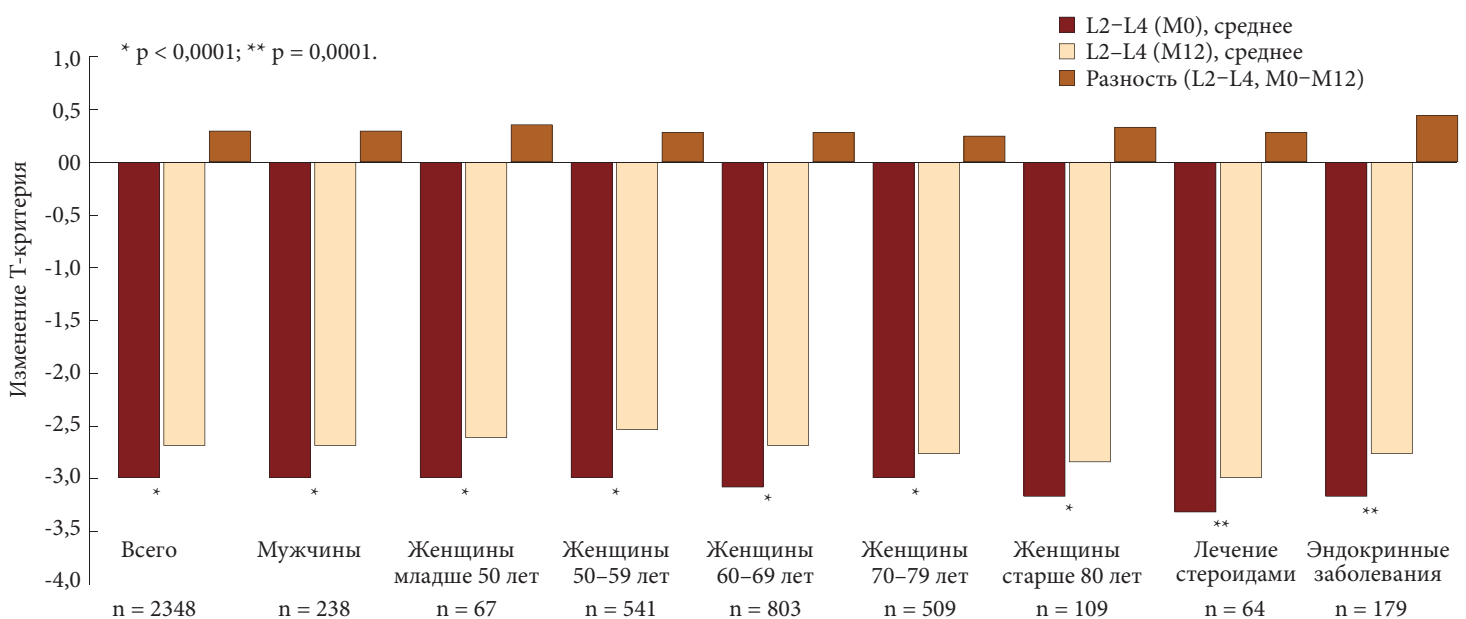


Рис. 1. Эффективность Осталона при остеопорозе (поясничный отдел позвоночника)

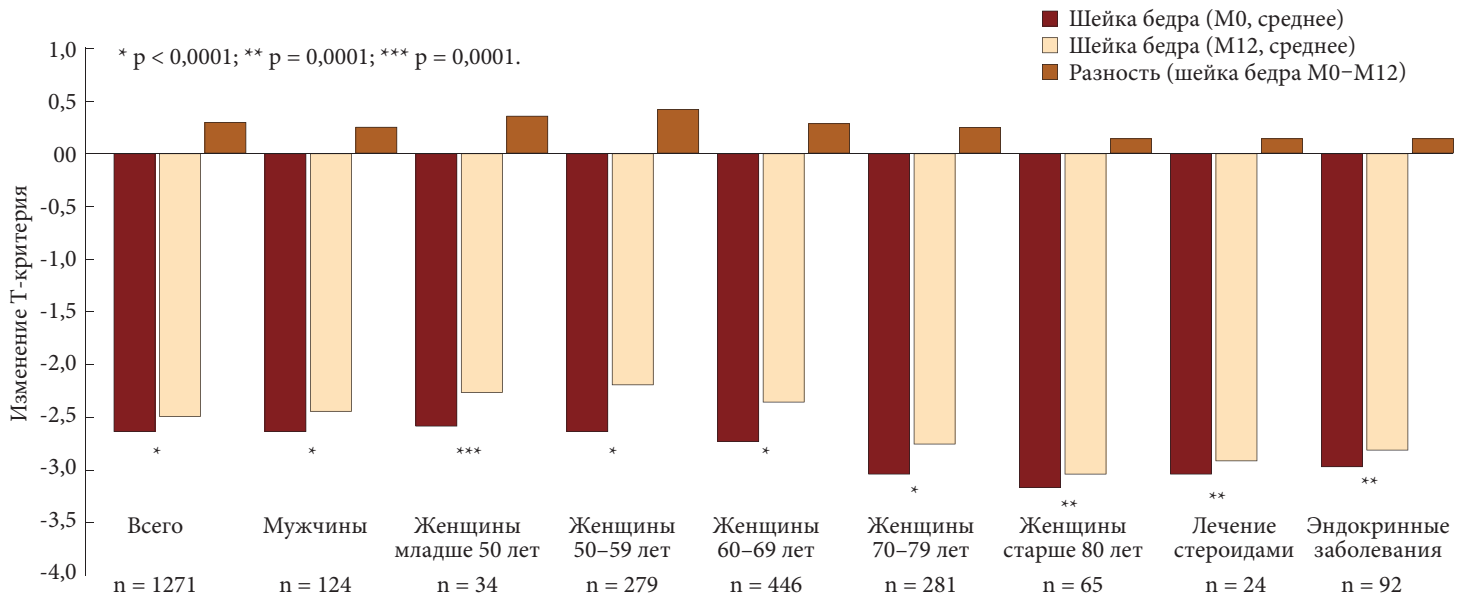


Рис. 2. Эффективность Осталона при остеопорозе (шейка бедра)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

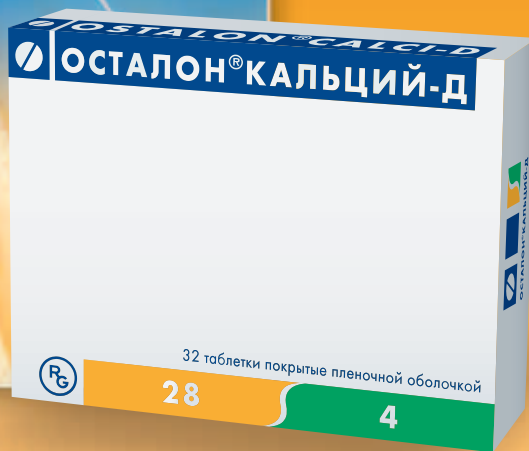
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д

70 мг алендроната

600 мг кальция

400 МЕ витамина Д₃

Три компонента комплексной
терапии остеопороза!



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



ГЕДЕОН РИХТЕР

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



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

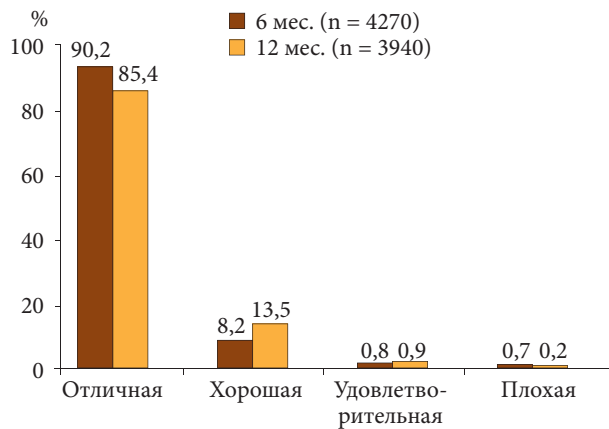


Рис. 3. Переносимость Осталона при применении в течение 6 и 12 месяцев

Показаниями к применению препарата Осталон® Кальций-Д являются:

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

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

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

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

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

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

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только НОВИНКИ ~

~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки ~

~ Подарки и СКИДКИ покупателям ~

~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!



Влияние терапии инфликсимабом на лабораторные маркеры воспаления у больных анкилозирующим спондилитом

К.м.н. О.А. РУМЯНЦЕВА, к.м.н. А.Г. БОЧКОВА,
к.м.н. Е.Ю. ЛОГИНОВА, к.б.н. А.А. НОВИКОВ,
д.м.н. Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, д.м.н. Н.В. БУНЧУК

Авторы описывают результаты исследования эффективности лечения инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Изучены уровни матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3), сывороточного амилоидного белка (САБ) и С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом (вчСРБ), в сыворотке 35 больных АС и здоровых лиц (51 человек) сопоставимого возраста и пола. Установлено, что уровни вчСРБ, САБ и ММП-3 в сыворотке отражают клиническую активность анкилозирующего спондилита, при этом наиболее чувствительным маркером был вчСРБ. Терапия инфликсимабом привела к снижению и нормализации уровней ММП-3, САБ и вчСРБ у большинства больных АС.

Введение

Известно, что при анкилозирующем спондилите (АС) традиционные лабораторные показатели, отражающие активность системного воспаления, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), более чем у 50% больных не соответствуют клинической активности заболевания [1, 2]. Уровень этих показателей обычно повышен незначительно, а динамика изменений не отражает эффективности применяемой терапии. До сих пор не найдены лабораторные показатели, которые позволили бы объективизировать оценку активности забо-

левания и тем самым уточнить список показаний к назначению и контроль результатов терапии высокоэффективными препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа).

Имеются сведения о том, что у больных с выраженным эффектом после применения инфликсимаба исходные уровни СРБ и ФНО-альфа выше, чем у больных с низким эффектом [3, 4]. М. Dougados и соавт. показали, что повышение уровня СРБ наблюдалось только у 173 (39%) из 443 больных с аксиальной формой АС [5]. В работе А. Spoorenberg и соавт. было установлено, что средние уровни СОЭ

и СРБ у больных с преимущественным поражением позвоночника были ниже, чем у больных АС с периферическим артритом (13 мм/ч и 16 мг/л; 21 мм/ч и 25 мг/л соответственно), а коэффициенты корреляции между величинами СОЭ и СРБ и степенью активности заболевания, определявшейся на основании оценок врача и больного и индекса BASDAI, были низкими или умеренными [6]. Выявление более чувствительных показателей, чем СОЭ и СРБ, позволит более объективно оценивать исходное состояние больных и эффективность лечения. Немногочисленные данные литературы по этому вопросу указывают на перспективность изучения таких лабораторных маркеров воспаления, как матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3), сывороточный амилоидный белок (САБ), а также СРБ, определяемый высокочувствительным методом (вчСРБ) [7–9, 11].

Учитывая эти данные, было решено провести собственное исследование, целью которого был анализ лабораторных показателей активности воспаления в сопоставлении с исходной клинической активностью АС и клиническими результатами лечения инфликсимабом, что позволит определить значимость этих мар-



керов воспаления в оценке степени активности воспаления при АС и перспективность их использования в дальнейшем. В данном исследовании проведен сравнительный анализ трех лабораторных маркеров воспаления (двух системных, таких как высокочувствительный СРБ и САА, и одного локального – ММП-3) в зависимости от исходной клинической активности АС, результатов терапии, а также наличия или отсутствия отдельных клинических проявлений заболевания, таких как артрит и спондилит.

Материалы и методы

У 35 пациентов с АС, получавших терапию инфликсимабом (исходно и после трех инфузий препарата), а также у 51 здорового донора в сыворотке исследовались уровни вЧСРБ, САБ, ММП-3.

Две трети пациентов в группе АС были мужчинами. Антиген гистосовместимости HLA-B27 выявлен у преобладающего большинства (94%) больных. Медиана длительности болезни составляла 9 лет, относительно небольшая длительность АС (менее 5 лет) отмечалась у 4 больных, значительная длительность (более 15 лет) – у 6 больных. У 33 из 35 больных отмечался сакроилит 3-й и 4-й стадий. У преобладающего большинства больных (n = 32) в клинической картине преобладали признаки активного спондилита, о чем свидетельствовали выраженные ночные боли в позвоночнике. У многих больных (n = 23) отмечалось ограничение движений во всех отделах позвоночника, но число пациентов с множественными синдесмофитами на рентгенограммах было небольшим (n = 8). У 74% пациентов был выявлен периферический артрит с типичным для АС преимущественным поражением относительно небольшого числа крупных и средних суставов нижних конечностей. Коксит имел место у 22 больных. Клинически явных активных системных проявлений АС у включенных в исследование больных не наблюдалось. Не-

Таблица 1. Общая характеристика больных АС, включенных в исследование (n = 35)

Показатель	Значение*
HLA-B27 (+), чел.	33 (94%)
Возраст, годы	31 (26–36) [19–43]
Пол:	
■ мужской, чел.	23 (66%)
■ женский, чел.	12 (34%)
Длительность болезни, годы	9 (7–13) [3–19]
Рентгенологическая стадия сакроилита по Келгрону, чел.:	
■ IV	15
■ III	18
■ II (двухсторонний)	2
Боль в позвоночнике в течение суток (ВАШ, 0–100 мм), мм	64 (54–78) [27–92]
Ночная боль в позвоночнике (ВАШ, 0–100 мм), мм	63 (44–72) [10–100]
Число пациентов с артритом периферических суставов (включая коксит):	26 (74%)
■ число болезненных суставов (0–44), n = 21	5 (2–8) [1–23]
■ число припухших суставов (0–44), n = 18	3 (1–7) [1–19]
Число пациентов с энтезисом, чел.:	24 (69%)
■ число болезненных энтезисов (0–15), n = 24	3 (2–5) [1–12]
■ число воспаленных энтезисов (0–2), n = 2	1 (1–1) [1–1]
СОЭ, мм/час	26 (19–33) [4–62]
СРБ в сыворотке, мг%	0,9 (0,5–2,4) [0,2–7,8]
BASDAI (0–100)	60 (50–69) [20–94]
BASDAI ≥ 40, чел.	34 (97%)
BASFI (0–100)	54 (45–68) [15–98]

* Приведены медианы, 25% и 75% квартили (в круглых скобках), максимальное и минимальное значение (в квадратных скобках).

n – число пациентов, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Таблица 2. Уровни вЧСРБ, САБ, ММП-3 в контрольной группе (здоровые)

Показатель*	Мужчины и женщины (n = 51)	Мужчины (n = 27)	Женщины (n = 24)	P**
вЧСРБ, мг/л	0,5 (0,2–2,4)	0,8 (0,2–2,2)	0,2 (0,2–3,4)	0,057
САБ, нг/мл	52,0 (9,4–145,8)	57,9 (17,6–185,7)	49,9 (6,8–125,4)	0,530
ММП-3, нг/мл	7,7 (2,7–14,5)	9,1 (3,5–15,2)	6,2 (2,4–8,1)	< 0,001

* Приведены медианы, верхние и нижние границы нормы (5% и 95% процентиля).

** p – критерий Манна – Уитни (сравнение нормальных значений отдельно для мужчин и женщин).

смотря на то что у 97% больных имела место высокая клиническая активность АС (индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 40), у 6 больных отмечались нормальные значения СОЭ, у 10 больных –

нормальные значения СРБ в сыворотке, определявшегося обычным способом, а у 5 больных – нормальные значения обоих показателей. Характеристика и исходные данные больных АС представлены в таблицах 1 и 2.



Таблица 3. Сопоставление уровней вчСРБ, САБ и ММП-3 у больных с различными клиническими проявлениями и активностью АС

Показатель*	Изолированный спондилит	Спондилит и артрит/энтезит	p
	n = 9	n = 26	
вчСРБ, мг/л (норма 0,2–2,4 мг/л)	8,5 (6,4–10,4) [3,1–45,5]	41,7 (22,7–86,3) [5,9–137,6]	0,002
САБ, нг/мл (норма 9,4–145,8 нг/мл)	261,4 (196,3–409,1) [3,1–45,5]	600 (600–600) [127,7–600]	0,004
ММП-3, нг/мл (норма 2,7–14,5 нг/мл)	8,6 (7,2–11,8) [1,4–27,9]	31 (13,9–50) [8,5–50]	< 0,001
Показатель*	BASDAI		p
	≥ 60	< 60	
	n = 18	n = 17	
вчСРБ, мг/л (норма 0,2–2,4 мг/л)	41,7 (29–67,3) [5,9–137,6]	10 (8,5–45,5) [3,1–116,3]	0,051
САБ, нг/мл (норма 9,4–145,8 нг/мл)	600 (600–600) [255,3–600]	409,1 (211,8–600) [90,2–600]	0,011
ММП-3, нг/мл (норма 2,7–14,5 нг/мл)	29,5 (12,4–50) [8,5–50]	13,9 (8,6–30,9) [1,4–50]	0,053

* Приведены медианы, 25 и 75% квартили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках).

n – число больных; p – критерий Манна – Уитни, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

Инфликсимаб (препарат Ремикейд компании Centocor, представленный фирмой Schering-Plough) применялся внутривенно в виде инфузий в разовых дозах, определявшихся из расчета 5 мг на кг массы тела пациента. Схема применения инфликсимаба была следующей: вторая инфузия проводилась через 2 недели после первой, третья – через 4 недели после второй.

Оценка эффективности инфликсимаба у всех 35 больных проводилась через 2–8 недель после третьей инфузии с использованием критериев ASAS и индекса BASDAI. Результаты терапии оценивались по принципу назначенного лечения (intent-to-treat), то есть у пациентов, получивших хотя бы одну инфузию инфликсимаба.

В контрольную группу (n = 51) были включены 27 здоровых мужчин и 24 женщины. Медиана возраста в контрольной группе составляла 31 год у мужчин и 32 года у женщин, что не отличалось

существенно от медианы возраста основной группы (пациенты с АС). Значения изучаемых показателей в контрольной группе представлены в таблице 2.

Статистически достоверные различия анализируемых показателей у здоровых мужчин и женщин в контрольной группе были получены только в отношении ММП-3. В качестве диапазона нормальных величин для вчСРБ и САБ были приняты 5% и 95% процентиля у мужчин и женщин, соответственно от 0,2 до 2,4 мг/л и от 9,4 до 145,8 нг/мл. В качестве нормальных величин для ММП-3 у женщин были приняты значения от 2,4 до 8,1 нг/мл, у мужчин – от 3,5 до 15,2 нг/мл.

Сывороточную концентрацию вчСРБ измеряли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением на анализаторе BN-100 (Dade Behring, Германия) с использованием реагента CardioPhase hs CRP (Dade Behring, Германия). Количественное

определение ММП-3 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора реагентов Human MMP-3 Instant ELISA (Bender MedSystems GmbH, Австрия) в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя. Количественное определение САБ в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием коммерческого набора реагентов Human SAA ELISA (Biosours Immunoassay Kit, Бельгия) в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя.

Результаты

Исходно значения всех изучаемых маркеров воспаления у больных АС были значительно повышены. Увеличение уровня вчСРБ было выявлено у всех 35 больных, получавших в дальнейшем терапию инфликсимабом. Медиана вчСРБ составила 35,3 мг/л (крайние значения – 3,7 и 137,6 мг/л), что было достоверно выше медианы значений этого показателя в контрольной группе (p < 0,05, критерий Манна – Уитни). У половины больных (n = 18) уровень вчСРБ был повышен более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН), из них у 5 (14%) пациентов – более чем в 30 раз и у 3 (9%) больных – более чем в 20 раз.

У 5 (14%) больных АС с повышенным уровнем вчСРБ отмечались нормальные показатели СОЭ и СРБ, причем вчСРБ оказался повышенным у одного из этих больных в 2 раза, у двух – в 3 раза, а еще у двух больных – более чем в 10 раз по сравнению с ВГН. У всех этих больных была выявлена высокая клиническая активность АС (медиана индекса BASDAI – 60, крайние значения – 40 и 79).

При сопоставлении уровня вчСРБ с клинической симптоматикой (выделялись больные только со спондилитом и больные со спондилитом, артритом и/или энтезитом) было установлено, что у больных с комбинацией различных проявлений АС отмечался достоверно более вы-



сокий уровень вЧСРБ по сравнению с больными, у которых имелся только спондилит ($p = 0,002$, критерий Манна – Уитни) (табл. 3). При сравнении уровней вЧСРБ у больных АС с разной степенью клинической активности ($BASDAI \geq 60$ и $BASDAI < 60$) установлено, что уровень вЧСРБ у больных с более высокой клинической активностью был выше, различия близки к статистически значимым ($p = 0,051$, критерий Манна – Уитни) (табл. 3). Поскольку одним из главных критериев отбора в данное исследование была высокая клиническая активность, мы не имели возможности оценить уровень вЧСРБ у больных с низкой активностью АС.

Повышение исходного уровня САБ было выявлено у 32 (91%) больных, получавших в дальнейшем инфликсимаб, причем у 23 (66%) – более чем в 3 раза по сравнению с ВГН. Медиана САБ составила 600 нг/мл (крайние значения – 90,2–600 нг/мл) и была достоверно выше медианы этого показателя в контрольной группе ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни). Среди 5 (14%) больных АС с нормальными значениями СОЭ и СРБ повышенные уровни САБ отмечались у 4 больных.

Нормальные значения САБ отмечались у трех больных, у которых преобладали явления спондилита (ночная боль в позвоночнике > 50 мм по 100-миллиметровой ВАШ), кроме того, у одного больного имел место односторонний коксит. Величина $BASDAI$ у этих пациентов составляла больше 40, но меньше 60 единиц. У всех трех больных определялись нормальные уровни ММП-3, СРБ, а у одного из них – нормальная СОЭ. Уровень же вЧСРБ был повышен у всех трех больных.

При сопоставлении уровня САБ с клинической симптоматикой (выделялись больные только со спондилитом и больные со спондилитом, артритом и/или энтезитом) было установлено, что у больных с комбинацией различных проявлений АС отмечал-

Таблица 4. Динамика уровней вЧСРБ, САБ и ММП-3 после трех инфузий инфликсимаба ($n = 35$)

Показатель*	Исходное значение	Значение, определяемое после трех инфузий инфликсимаба	p
вЧСРБ, мг/л (норма 0,2–2,4 мг/л)	35,3 (9,5–58,6) [3,7–137,6]	1,1 (0,5–7,0) [0,15–36,4]	< 0,001
САБ, нг/мл (норма 9,4–145,8 нг/мл)	600 (364,3–600) [90,2–600]	83,1 (163,8–384) [9,4–600]	< 0,001
ММП-3, нг/мл: ■ мужчины (норма 3,5–15,2 нг/мл) ■ женщины (норма 2,4–8,1 нг/мл)	25 (10–50) [1,4–50]	5,8 (2,0–11,7) [1,1–50]	< 0,001
	25 (11,3–50) [7,9–50]	7,0 (5,0–13,7) [1,3–50]	< 0,001
	24 (8,6–47,6) [1,4–50]	2,95 (1,3–6,6) [1,1–24,1]	0,003

* Приведены медиана, 25% и 75% квантили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках).

n – число больных, p – критерий Вилкоксона.

ся достоверно более высокий уровень данного маркера воспаления, чем у больных с преимущественным спондилитом ($p = 0,004$, критерий Манна – Уитни). Уровень САБ был достоверно выше у больных с более высокой клинической активностью заболевания ($BASDAI \geq 60$ в сравнении с $BASDAI < 60$ ($p = 0,011$, критерий Манна – Уитни)) (табл. 3).

Исходные уровни ММП-3 оценивались отдельно у мужчин и женщин. Повышение ММП-3 было выявлено у 13 (57%) из 23 мужчин и у 9 (84%) из 12 женщин, страдающих АС, причем у 10 больных – более чем в 3 раза по сравнению с ВГН (у всех этих больных имелся периферический артрит). Медиана ММП-3 у мужчин с АС составила 25 нг/мл (крайние значения 7,9 и 50 нг/мл), а у женщин – 24 нг/мл (крайние значения – 1,4 и 50 нг/мл), что было достоверно выше этих значений в контрольной группе ($p < 0,05$ для обоих сравнений, критерий Манна – Уитни). Среди 5 (14%) больных с нормальными значениями СОЭ и СРБ повышенные значения ММП-3 отмечались у 2 больных.

У 13 (37%) больных АС отмечались нормальные значения ММП-3. Это были больные с пре-

имущественным спондилитом (у 5 из них также отмечался коксит). У 6 из этих больных определялись нормальные значения ряда других лабораторных показателей: у 3 – СОЭ, у 5 – СРБ и у 3 – САБ (у одного пациента были выявлены нормальные значения всех указанных показателей, хотя величина $BASDAI$ составляла 55 единиц, то есть отмечалась высокая клиническая активность АС). Уровни же вЧСРБ были повышены у всех 13 больных.

При сопоставлении уровня ММП-3 с клинической симптоматикой (выделялись больные только со спондилитом и больные со спондилитом, артритом и/или энтезитом) было установлено, что у больных с комбинацией различных проявлений АС отмечался достоверно более высокий уровень данного маркера воспаления, чем у больных с преимущественным спондилитом ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни). Уровни ММП-3 были выше у больных с более высокой клинической активностью заболевания ($BASDAI \geq 60$ в сравнении с $BASDAI < 60$), различия приближались к достоверным ($p = 0,053$, критерий Манна – Уитни) (табл. 3).

Таким образом, уровни вЧСРБ, САБ и ММП-3 в сыворотке от-

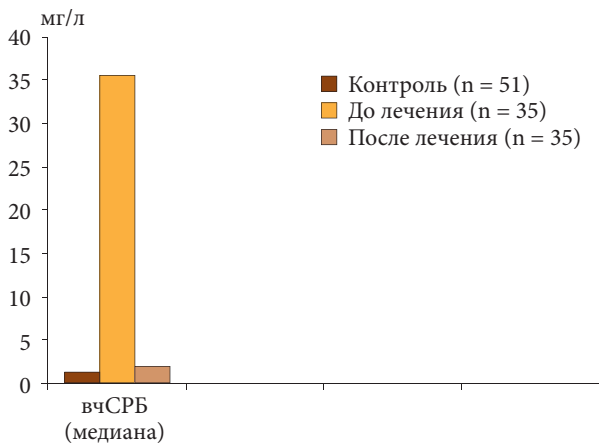


Рис. 1. Уровень вчСРБ до и после трех инфузий инфликсимаба у больных АС и пациентов контрольной группы

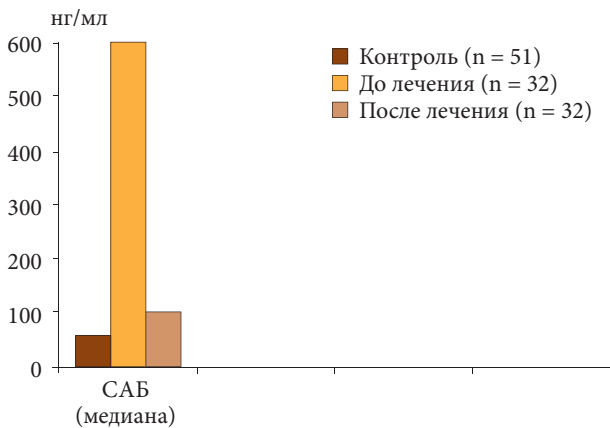


Рис. 2. Уровень САБ до и после трех инфузий инфликсимаба у больных АС и пациентов контрольной группы

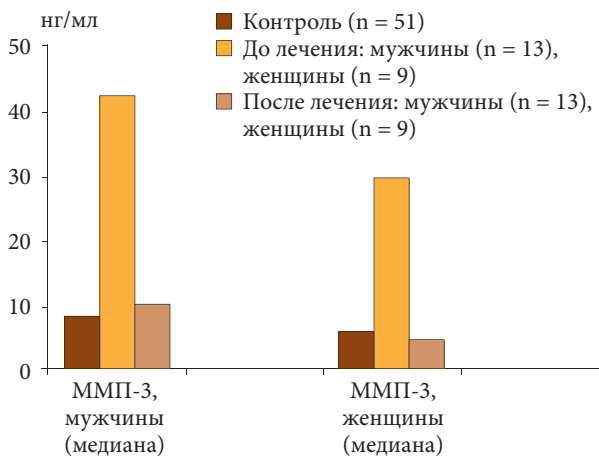


Рис. 3. Уровень ММП-3 до и после трех инфузий инфликсимаба у больных АС и пациентов контрольной группы

ражают клиническую активность АС и системность клинических проявлений. У больных с комбинацией различных проявлений АС и с более высокой клинической активностью заболевания отмечались более высокие уровни изучаемых маркеров воспаления. Наиболее чувствительным маркером клинической активности АС является вчСРБ, так как он (в отличие от САБ и ММП-3) был повышен у всех пациентов с активным АС, в том числе у 5 больных с нормальными значениями СОЭ и СРБ.

Отдельно проводилось сопоставление изучаемых лабораторных показателей у больных АС до и после применения трех инфузий инфликсимаба. Проведение повторной оценки после третьей инфузии обосновывалось тем, что у большинства больных АС максимальный клинический эффект, как правило, отмечается именно на этом этапе лечения. Действительно, значительное клиническое улучшение (эффект по критериям ASAS $\geq 50\%$) после проведения трех инфузий инфликсимаба наблюдалось у преобладающего большинства больных (n = 33, 94%). Установлено статистически значимое снижение всех трех анализируемых показателей воспаления ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона) (табл. 4).

Оценка динамики изучаемых маркеров воспаления у пациентов после трех инфузий инфликсимаба показала, что более чем в половине случаев произошла нормализация этих показателей. Так, значения вчСРБ достигли нормы у 25 (71%) из 35 больных с исходно повышенными значениями, САБ – у 21 (66%) из 32 больных с исходно повышенными значениями, ММП-3 – у 18 (82%) из 22 больных с исходно повышенными значениями.

Динамика изучавшихся показателей у больных АС с исходно повышенными значениями на фоне терапии инфликсимабом в сопоставлении с контролем представлена на рисунках 1, 2 и 3.

У 12 (34%) больных (10 мужчин и 2 женщины) после трех инфузий инфликсимаба изучаемые показатели хотя и существенно снизились, но не достигли нормальных значений. У 5 из этих больных длительность болезни превышала 10 лет; у 11 пациентов в клинической картине преобладал периферический артрит, и двое из них получали терапию метилпреднизолоном; один пациент страдал ХПН, развившейся в связи с хроническим гломерулонефритом.

У 10 больных оставался повышенным уровень вчСРБ (медиана – 9,24 мг/л, крайние значения – 3,3 и 36,4 мг/л), у 11 больных – уровень САБ (медиана – 400,6 нг/мл, крайние значения – 161 и 600 нг/мл), еще у 4 больных – уровень ММП-3 (медиана – 31,3 нг/мл, крайние значения – 20,4 и 50 нг/мл), все 3 изучаемых маркера оставались повышенными у 4 больных. Только у одного из этих 12 больных после проведения трех инфузий инфликсимаба отсутствовал клинический эффект и отмечался повышенный показатель СОЭ, а у 11 больных было получено 70-процентное клиническое улучшение по критериям ASAS (Assesment Ankylosing Spondylitis Work Group), значительно снизилась клиническая активность (величина BASDAI составляла менее 15 единиц), нормализовались значения СРБ, а у 9 больных также нормализовалась СОЭ.

Исходно у этих 12 больных медианы уровней вчСРБ и ММП-3 (76,7 мг/л и 36,7 нг/мл соответственно) были достоверно выше, чем во всей группе больных (35,3 мг/л и 25 нг/мл соответственно; $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни). Несмотря на то что исследуемые показатели у 12 больных не достигли нормальных значений, было получено их достоверное снижение ($p < 0,005$, критерий Вилкоксона). У 2 из 4 больных, у которых все изучаемые показатели не достигли нормы, также отмечался повышенный показатель СОЭ, а в клинической картине преобладали явля-



ния периферического артрита. При этом значительное повышение (в 4 раза выше нормы) изучаемых маркеров воспаления сохранялось только у 3 из 12 больных, у остальных их увеличение было незначительным. В клинической картине у этих 3 больных преобладали симптомы периферического артрита, хотя на фоне терапии отмечалось достоверное снижение числа воспаленных суставов. У 3 из 4 пациентов, у которых все три изучаемых маркера не достигли нормы, суставы оставались воспаленными после трех инфузий, а в ходе дальнейшего лечения отмечалось более раннее снижение эффекта после инфузии; у четвертого пациента с преимущественным спондилитом обращал на себя внимание тот факт, что он никогда не лечился НПВП из-за противопоказания в связи с хроническим гломерулонефритом.

Среди тех больных ($n = 9$), у которых наблюдался значительный клинический эффект от лечения инфликсимабом (70% по ASAS), уровень вЧСРБ значительно снизился, но не достиг нормы. Уровень САБ не нормализовался у 10 больных с 70% эффектом, причем в трех случаях его уровень не изменился, а еще в трех – снизился умеренно, оставаясь выше нормы. Уровень ММП-3 не нормализовался у трех аналогичных больных, причем в двух случаях снизился ненамного, а в третьем случае – умеренно. У больного, для которого лечение инфликсимабом было признано клинически неэффективным (хотя уровень боли в позвоночнике и число воспаленных суставов заметно уменьшились), уровень вЧСРБ тем не менее снизился (причем значительно), а уровни САБ и ММП-3 не изменились и оставались высокими.

Все эти данные свидетельствуют о том, что среди трех изучавшихся лабораторных маркеров воспаления вЧСРБ является показателем, который наиболее точно отражает клиническую динамику, то есть наиболее чувствитель-

лен к изменениям клинического состояния больных. САБ и ММП-3 менее чувствительны, не всегда отражают явную положительную клиническую динамику и поэтому менее полезны в оценке активности болезни. Так как у преобладающего большинства больных после проведения трех инфузий инфликсимаба отмечался значительный клинический эффект (50-процентное и 70-процентное улучшение по критериям ASAS было достигнуто у 33 из 35 больных), проанализировать зависимость степени снижения изучаемых маркеров воспаления от степени выраженности клинического эффекта не представлялось возможным.

В отношении всех изучавшихся маркеров воспаления установлена статистически значимая умеренная корреляционная связь с клинической активностью АС (величиной BASDAI). Коэффициент корреляции Спирмена для СРБ составлял 0,59, для САБ – 0,74, для ММП-3 – 0,62 (рис. 4).

Обсуждение

У значительной части больных клинически активным анкилозирующим спондилитом традиционные лабораторные показатели активности воспаления (СОЭ и СРБ), определяемые обычными методами, остаются в пределах нормы. Это затрудняет объективизацию состояния больных и обосновывает целесообразность изучения при АС других лабораторных маркеров воспаления. В данной работе проведено изучение уровней ММП-3, САБ и вЧСРБ в сыворотках 35 больных АС и 51 здорового человека. При этом было выявлено исходное повышение значения всех изучаемых маркеров воспаления у больных АС, причем у большинства пациентов они были повышены значительно, что совпадало с высокой клинической активностью заболевания до лечения (исходно индекс активности BASDAI у всех больных был выше 40 единиц, однако не у всех больных уровни СОЭ и

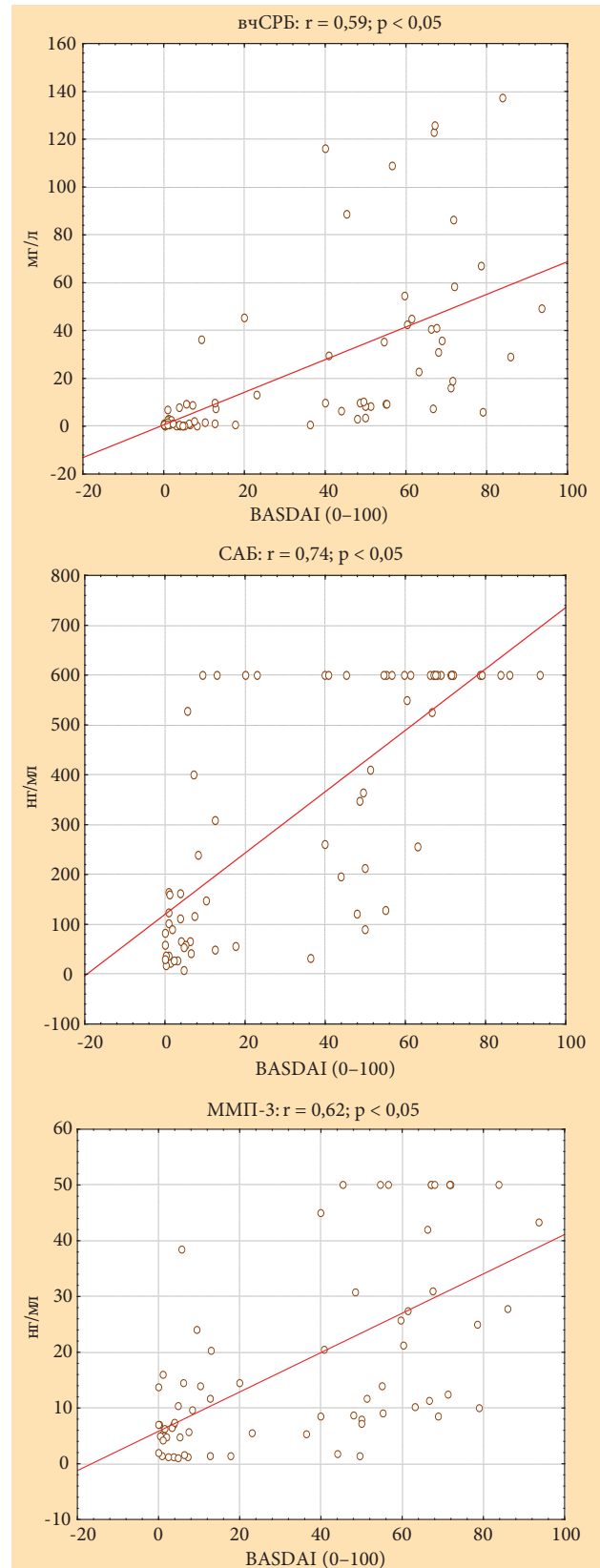


Рис. 4. Корреляция лабораторных маркеров воспаления (вЧСРБ, САБ, ММП-3) с клинической активностью АС



СРБ были выше нормы). В работе С.Н. Chen и соавт., так же как и в нашем исследовании, было показано, что ММП-3 более точно отражает активность АС, чем СОЭ и СРБ [8]. Похожие данные получены С. Yang у пациентов с АС, у которых до начала терапии ингибиторами ФНО-альфа уровень ММП-3 коррелировал с величиной BASDAI, но не коррелировал со значениями СОЭ и СРБ, и при этом более высокий уровень ММП-3 отмечался у больных с высокой активностью болезни [9].

В нашем исследовании повышение уровня вЧСРБ было выявлено в 100% случаев, САБ – в 91%, а ММП-3 – в 71%. При этом у 5 (14%) больных наблюдались нормальные значения СОЭ и СРБ, тогда как вЧСРБ оказался повышенным у одного из этих больных в 2 раза, у двух – в 3 раза, а еще у двух больных – более чем в 10 раз по сравнению с ВГН, что свидетельствует о его высокой чувствительности (медиана BASDAI у этих больных составляла 60 единиц, что отражает очень высокую активность АС). Менее чувствительными маркерами являются САБ (он был повышен у 4 из этих больных) и ММП-3 (был повышен только у 2 больных с нормальными СОЭ и СРБ). При сопоставлении уровня изучаемых лабораторных маркеров с клинической симптоматикой было установлено, что средние уровни вЧСРБ, САБ и ММП-3 у больных с преимущественным поражением позвоночника были достоверно ниже, чем у больных АС с периферическим артритом или энтезитом. Аналогичные результаты в отношении вЧСРБ были выявлены в работах А. Spoorenberg и соавт. [6] и М. Dougados и соавт. [5]. В работе В. Vandooren и соавт. установлено, что активность ММП-3 в большей мере отражает наличие синовита периферических суставов при АС [10]. Подобных результатов в отношении САБ в имеющейся в настоящее время литературе не получено.


При сопоставлении активности данных маркеров воспаления с клинической активностью АС было выявлено, что уровень САБ был достоверно выше у больных с более высокой клинической активностью заболевания (BASDAI \geq 60 в сравнении с BASDAI $<$ 60 ($p = 0,011$, критерий Манна – Уитни)), уровни вЧСРБ и ММП-3 были также выше у больных с более высокой клинической активностью заболевания, различия были близки к статистически значимым ($p = 0,051$, $p = 0,053$ соответственно, критерий Манна – Уитни). Полученные нами данные подтверждают результаты работ М. Ward и соавт., где было показано, что уровень САБ сильнее коррелирует с величиной индекса BASDAI, чем с лабораторными показателями активности АС [7], а в работе U. Lange и соавт. у 72 больных АС была выявлена высокая корреляция между уровнем САБ в сыворотке и клинической активностью АС, оценивавшейся на основании индекса BASDAI [11]. Эти результаты демонстрируют перспективность изучения роли САБ в качестве лабораторного маркера активности АС. К. Yildirim и соавт. выявили высокую корреляцию между уровнем вЧСРБ и BASDAI и показали, что вЧСРБ является лучшим лабораторным маркером активности АС, чем СОЭ и другие острофазовые показатели, такие как гаптоглобин и β 2-микроглобулин [12].

На фоне терапии инфликсимабом после проведения трех инфузий препарата, когда у большинства больных АС наблюдался максимальный клинический эффект (эффект по критериям ASAS \geq 50% был получен у 33 (94%) больных), отмечалось статистически значимое снижение всех трех анализировавшихся показателей воспаления ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона), причем значения вЧСРБ достигли нормы у 25 (71%) из 35 больных с исходно повышенными значениями, САБ – у 21 (66%) из 32 больных с исходно повышен-

ными значениями, ММП-3 – у 18 (82%) из 22 больных с исходно повышенными значениями показателя. Подобные результаты получены в работах W. Maksymowycz и соавт., где было установлено существенное снижение уровня ММП-3 (а также ММП-1) на фоне успешной терапии инфликсимабом (к 14-й неделе), хотя при лечении этанерцептом снижения активности этого фермента не наблюдалось [13, 14]. В исследовании J. Braun и соавт. также выявлено достоверное снижение уровня вЧСРБ на фоне терапии инфликсимабом [15]. Специальных исследований активности САБ на фоне терапии анти-ФНО-альфа, как нам известно, не проводилось.

Полученные данные свидетельствуют о том, что дальнейшее изучение возможностей применения лабораторных маркеров воспаления, таких как ММП-3, САБ и вЧСРБ, для объективизации активности АС и оценки эффективности терапии является весьма перспективным. Исследование этих маркеров целесообразно у больных АС с различными клиническими проявлениями (в первую очередь спондилитом и артритами периферических суставов).

Терапия инфликсимабом привела к снижению или нормализации значений вЧСРБ, САБ и ММП-3 у большинства больных АС в нашем исследовании. Неполная положительная динамика изучавшихся маркеров воспаления отмечалась у больных с преобладанием в клинической картине периферического артрита (у 11 больных с периферическим артритом среднее число воспаленных суставов исходно составляло 5, после трех инфузий – 1,3 сустава, средняя интенсивность боли в суставах по 100-миллиметровой ВАШ исходно составляла 63 мм, после трех инфузий – 16 мм). ВЧСРБ является показателем, который наиболее точно отражает клиническую динамику у больных на фоне терапии инфликсимабом. ☺

 Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



На правах рекламы

РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориатического артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызвать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больному следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления. частые (<1:10 – >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сывороточной болезни, головная боль, вертиго, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоз, лимфоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, анорексия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периферический отек, эозинофилия/гематоз, гипертензия, гипотензия, обморок, пеллеци, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хелицит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорейная дерматит, сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пилеонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции, Репкие (>1:10000 – <1:1000); менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистическая инфекция (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиомикоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сывороточная болезнь, васкулит, панцистит, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейтропения, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечению срока годности. Условия отпуска из аптеки – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, г. Москва, Шаболовка, д. 10, корп. 2,
Тел: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

04-2013-RMC-04-2011-RUS-016-JA





Диагностика эффективности консервативного лечения артрозо-артритов с использованием препарата Артра

Д.м.н., проф. Н.В. ЯРЫГИН, О.К. ШАКЛЫЧЕВ, Е.И. КАРАМЫШЕВА

В последнее время увеличилось число больных с артрозо-артритом крупных суставов. Одним из самых эффективных способов диагностики данных состояний является определение уровня провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости. Нами было проведено исследование динамики уровня провоспалительных цитокинов у больных с артрозо-артритом тазобедренного сустава разной степени тяжести на фоне лечения препаратом Артра из группы хондропротекторов.

Одной из самых распространенных и тяжелых форм патологии тазобедренных суставов у взрослых являются дегенеративные изменения суставных хрящей и связанные с этим нарушения в костной ткани [1–10]. Лечение этой патологии представляет собой сложную задачу современной ортопедии. Одним из наиболее эффективных способов борьбы с данной патологией является ее ранняя диагностика.

В качестве диагностических маркеров прогрессирования внутрисуставного воспаления можно использовать цитокины, дина-

мика изменения которых позволяет оценить правильность выбранной стратегии терапии [8, 9]. В настоящее время предметом пристального внимания ученых является изучение роли цитокинов в патологических процессах, поскольку именно они стимулируют рост и пролиферацию клеток, регулируют гемопоэз, клонирование и селекцию, определяют интенсивность работы стволовой клетки и апоптоза, адекватность иммунного ответа, уровень воспаления, осуществляют эндогенную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий.

Цитокины представляют собой белковые вещества, которые продуцируются и секретируются активированными клетками в ответ на внешние сигналы [5] и опосредуют свое действие, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране.

В настоящее время самыми современными препаратами терапии артрозо-артритов являются хондропротекторы. Эти препараты классифицируют как симптоматические средства медленного действия [10], обладающие хондростимулирующим, регенерирующим и противовоспалительным эффектом. Препараты этой группы способны влиять на процессы метаболизма хряща, ослабляя катаболические реакции и стимулируя анаболические, так как представляют собой естественные компоненты хряща.

Одним из современных лекарственных средств является препарат Артра, в состав которого входят 500 мг хондроитина сульфата (ХС) и 500 мг глюкозамина гидрохлорида (ГГ).

Препарат Артра восполняет эндогенный дефицит глюкозами-



на, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, увеличивает проницаемость суставной капсулы, восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща.

Входящий в состав препарата Артра ХС способен предотвращать разрушающее действие интерлейкина-1 на протеогликаны суставного хряща. Являясь высокомолекулярным соединением, ХС замедляет резорбцию костной ткани и снижает потерю кальция; улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, тормозит процессы дегенерации хрящевой и соединительной ткани [6], уменьшает болезненность и увеличивает подвижность пораженных суставов. Известна способность ХС улучшать микроциркуляцию субхондральной кости за счет ингибирования синтеза липидов, связывания Е-селектина, мобилизации фибрина и холестерина в кровеносных сосудах субхондральной кости и подавлять NO-индуцированный апоптоз хондроцитов [6], что также оказывает положительное воздействие на течение сопутствующей патологии.

ХС является безопасным соединением, обладает незначительными антикоагулянтными свойствами, которые не проявляются при приеме внутрь. Частота развития побочных эффектов ХС сопоставима с плацебо.

Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали наличие синергизма между ХС и ГГ, связанного с повышенной регуляцией синтеза матричного протеогликана и деактивацией активности металлопротеаз, что подтвердило целесообразность их сочетания для получения достоверного лечебного эффекта.

Использование препарата Артра позволяет замедлить развитие коксартроза и асептического некроза головки бедренной кости, тем самым отсрочив необходимость эндопротезирования сустава и наступление инвалидно-

Таблица 1. Распределение больных по полу и стороне поражения

Сторона поражения	Женщины, чел.	Мужчины, чел.	Всего, чел.
Левая	103	29	132
Правая	67	36	93
Двустороннее	25	15	40
Всего	185	80	265

сти пациента. Известно, что деформирующий артроз всегда сопровождается явно или скрыто протекающим внутрисуставным воспалением, возникающим вследствие нарушения целостности гиалинового хряща. В область повреждения выделяется большое количество иммунорепептидов – цитокинов и их антагонистов [11]. Особую роль в развитии и течении воспалительных и регенераторных процессов играют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 и фактор некроза опухоли (ФНО) [4].

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 179 пациентов, находившихся на лечении в отделении травматологии и ортопедии Московской городской клинической больницы № 14 им. В.Г. Короленко. Все испытуемые были разделены на группы в соответствии со степенью поражения сустава и используемой терапией. Больные первой группы – основной (63 пациента) – получали лечение хондропротекторами, пациенты второй группы – группы сравнения (116 человек) – получали стандартную консервативную терапию без использования хондропротекторов. Распределение больных по полу и стороне поражения представлено в таблице 1. Все пациенты находились под постоянным наблюдением врача в течение 3 лет и обследовались 2–3 раза в год.

Стандартная терапия включала комплекс физиотерапевтических

воздействий (лазеро- и магнитотерапия, массаж), использование нестероидных противовоспалительных препаратов, лечебных упражнений.

Пациентам основной группы помимо стандартной терапии был назначен препарат Артра по 1 таблетке два раза в день в течение 1 месяца, а затем, после выписки из стационара, больные переводились на однократный прием данного препарата в сутки.

Обследование пациентов было комплексным и включало катamnестический, клинический, электрофизиологический, эндоскопический, иммунологический и лабораторные методы.

В настоящее время самыми современными препаратами терапии артрозо-артритов являются хондропротекторы.

Препараты этой группы способны влиять на процессы метаболизма хряща.

Проведенный количественный анализ информативности диагностических признаков (клинические, изменения уровня ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 в синовиальной жидкости и периферической крови, рентгенологические, томографические – в зависимости от проведенного лечения и стадии заболевания) позволил выявить, что полученные количественные оценки дают возможность сравнивать признаки с точки зрения их важности для исхода (а следовательно, и прогноза) и ранжиро-

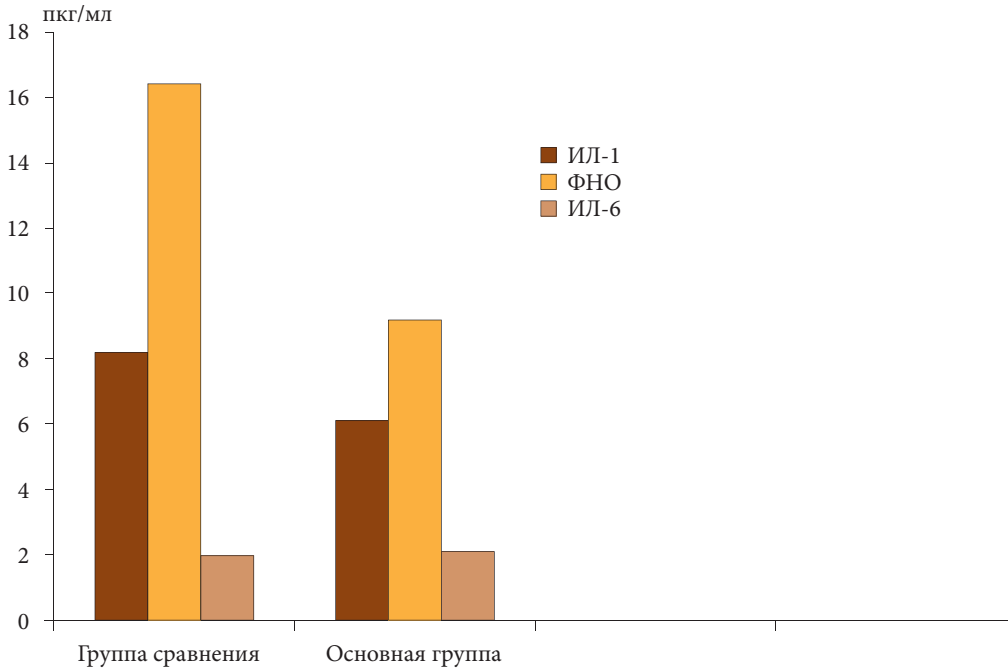


Рис. 1. Сравнительные показатели уровня цитокинов в основной группе и группе сравнения

вать их в порядке убывания прогностической силы:

- 1) высокоинформативные (изменение спектра ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 в синовиальной жидкости и периферической крови);
- 2) средней значимости или средней силы (данные магнитно-резонансной и компьютерной томографии);
- 3) малоинформативные (данные рентгенографии в стандартных проекциях);

Литература
→ С. 58-59

Результаты исследования показали, что провоспалительные цитокины играют важную роль в развитии дегенеративных изменений гиалинового хряща в целом и коксартроза в частности. Выявление количества цитокинов в крови позволило нам контролировать и прогнозировать развитие артрозных явлений у обследуемых лиц и оценивать эффективность проводимого нами лечения.

4) неинформативные (клинические и лабораторные).

Рентгенологическое исследование было отнесено нами к малоинформативным признакам, поскольку изменения, связанные с проводимым лечением, отражаются на рентгенологической картине спустя значительный промежуток времени (1-3 месяца, иногда до 6 месяцев).

Результаты собственных исследований и данные литературы свидетельствуют, что уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6) довольно точно отражает изменения в суставе на фоне лечения.

Результаты исследования

Эффективность применения препарата Артра в комплексной терапии нами определялась по наиболее эффективному показателю – уровню провоспалительных цитокинов у обследуемых пациентов.

Изменения спектра цитокинов были нами получены при определении ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 в крови. Наилучшие результаты при консервативном лечении были выявлены у пациентов основ-

ной группы ($M_{ИЛ-1} \pm m_{ИЛ-1} = 6,1 \pm 23,6$ пкг/мл; $M_{ФНО} \pm m_{ФНО} = 9,2 \pm 12,2$ пкг/мл и $M_{ИЛ-6} \pm m_{ИЛ-6} = 2,1 \pm 1,4$ пкг/мл) по сравнению с показателями у пациентов группы сравнения ($M_{ИЛ-1} \pm m_{ИЛ-1} = 8,2 \pm 8,1$ пкг/мл; $M_{ФНО} \pm m_{ФНО} = 16,4 \pm 7,52$ пкг/мл и $M_{ИЛ-6} \pm m_{ИЛ-6} = 4,7 \pm 1,3$ пкг/мл), что продемонстрировано на рисунке 1.

Пациентами основной группы отмечалось снижение потребности в использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и более длительный период ремиссии, а через 1-2 года лечения большинством данной группы достаточно было проведения курса лечения в амбулаторных условиях, в отличие от пациентов группы сравнения.

Заключение

Результаты исследования показали, что провоспалительные цитокины играют важную роль в развитии дегенеративных изменений гиалинового хряща в целом и коксартроза в частности. Определение уровня ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 в крови имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Выявление количества цитокинов в крови позволило нам контролировать и прогнозировать развитие артрозных явлений у обследуемых лиц и оценивать эффективность проводимого нами лечения.

У больных, которым проводилось консервативное лечение артрозо-артритов с применением препарата Артра, отмечался более низкий уровень провоспалительных цитокинов в крови, чем у пациентов из группы сравнения, что являлось положительным показателем эффективности проводимого лечения.

Таким образом, препарат Артра (хондроитина сульфат и глюкозамин гидрохлорид) эффективно подавляет воспалительный процесс, уменьшает дегенеративные изменения в тканях, ускоряет их восстановление и снижает необходимость в применении НПВП. ☺

АРТРА®
ARTRA®

ПОДДЕРЖКА СУСТАВОВ
ЛЕГКОСТЬ ДВИЖЕНИЯ



АРТРА®

(хондроитин 500 мг,
глюкозамин 500 мг)*

- Восстанавливает структуру хряща
- Уменьшает боль и облегчает симптомы остеоартроза и остеохондроза**
- Поддерживает функции суставов и позвоночника

Реклама

* Хондроитин 500 мг в виде хондроитин сульфат натрия; глюкозамин 500 мг в виде глюкозамин гидрохлорида

**Valat J.P, Goupille P, Rozenberg S, Urbinelli R, Allaert F: Spine group of the Societe Francaise, Acute low back pain: predictive index of chronicity from a cohort of 2487 subjects. Spine Group of the Societe Francaise de Rhumatologie, Joint Bone Spine 2000, 67(6):456-61, per. уд П №014829/01



Эффективность и переносимость эторикоксиба (Аркоксии) при ревматических заболеваниях

Д.м.н., проф. В.В. БАДОКИН

Нестероидные противовоспалительные препараты, широко применяемые при ревматических заболеваниях, различаются по выраженности противовоспалительной и анальгетической активности, путям введения препарата в организм, области применения, спектру нежелательных явлений и селективности воздействия на циклооксигеназу (ЦОГ). Селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб (Аркоксия), обладающий высокой противовоспалительной и анальгетической активностью и 100-процентной биодоступностью при пероральном приеме, позволяет значительно сократить количество нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и существенно расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в ревматологии в лечении широкого спектра воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, включая ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и другие спондилоартриты, остеоартроз, межпозвоночный остеохондроз, микрокристаллические артропатии, диффузные заболевания соединительной ткани, болезни внесуставных мягких тканей, заболевания, сопровождающиеся болями в нижней части спины. Они являются обязательным компонентом терапии большинства заболеваний, находящихся в поле зрения врача-ревматолога, выступая при этом

в качестве основных симптом-модифицирующих препаратов и средств выбора для стартовой терапии артритов и артрозов. Наиболее частым показанием к применению этого класса фармакологических агентов являются как острые, так и хронические боли различного генеза. НПВП применяются в лечении посттравматических и послеоперационных болевых синдромов, особенно сопровождающихся воспалением, невралгиях различного происхождения, тяжелых приступах мигрени, олигоменорее, почечной и желчной колике, в онкологии для профилактики колоректального рака и возможного метастазирования, а также для профилактики тромбообразования [1]. Хронический

болевого синдром является основной жалобой пациентов, обращающихся к неврологу и ревматологу. От 10 до 40% людей старше 55 лет принимают НПВП, причем 6% из них – более 9 месяцев в году. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что как острый, так и хронический болевой синдром в большинстве случаев обусловлен поражением суставов, мышц, околосуставных тканей и позвоночника, причем острыми болевыми синдромами страдает один из 5 взрослых европейцев, а хроническими – один из 3. Боль существенно ухудшает качество жизни пациентов и приводит к значительным материальным, социальным и нравственным потерям. Данными эпидемиологического исследования установлено, что у взрослого населения среди острых болей длительностью до 10 дней в году лидируют головные боли (73%), боли в спине (56%), мышечные и суставные боли (56% и 51% соответственно), а от 10 до 100 дней в году – боли в суставах (10%) и боли в спине (9%), намного опережая другие причины болей такой же длительности. Класс НПВП объединяет большое количество препаратов, которые различаются по выраженности противовоспалительной и анальгетической активности, путям введения препарата в организм, области применения, спектру нежелательных явлений и категории ингибции циклооксигеназы (ЦОГ) – основного механизма действия



этих фармакологических агентов. По характеру блокирования ЦОГ НПВП разделяют на селективные ингибиторы ЦОГ и селективные ингибиторы ЦОГ-2 [2]. Полагают, что НПВП в большей степени различаются между собой по своей переносимости, чем по эффективности.

Основным механизмом действия НПВП является ингибирование синтеза простагландинов, включая ПГЕ₂, подавление экспрессии ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ингибирование высвобождения внутриклеточной арахидоновой кислоты, подавление экспрессии ЦОГ-2 в задних рогах спинного мозга и ЦНС, угнетение синтеза лейкотриенов [3]. Кроме того, они ингибируют ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , подавляют высвобождение лизосомальных ферментов, снижают экспрессию молекул адгезии (L-селектин, VCAM-1), подавляют продукцию оксида азота, демонстрируют свойства антиоксидантов, воздействуют на свободные радикалы, тормозят пролиферацию синовиоцитов. Некоторые НПВП стимулируют синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, устраняют торможение синтеза глюкозаминогликанов ИЛ-1, угнетают экспрессию металлопротеиназ (ММП-1, ММП-3), что имеет определенное значение при лечении остеоартроза.

Разнообразная направленность биологического действия НПВП объясняет не только их противовоспалительное действие, но и широкий спектр возможных нежелательных явлений (НЯ), которые развиваются на фоне их приема. Наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные нарушения, которые могут проявляться диспепсией, развитием эрозивного гастрита и дуоденита, образованием язв и их прободением, желудочными кровотечениями. Частота желудочно-кишечных НЯ коррелирует с возрастом больных, сопутствующими заболеваниями, характером принимаемой терапии. Смертность от НПВП-ассоциированных язв верхних отделов желудочно-кишечного

Таблица 1. Соотношение ингибирования ЦОГ-2/ЦОГ-1 стандартных НПВП, НПВП, обладающих некоторой избирательностью к ЦОГ-2, и селективных ингибиторов ЦОГ-2*

Селективные ингибиторы ЦОГ-2		НПВП с некоторой избирательностью к ЦОГ-2		Неселективные НПВП	
Эторикокиб	Целекоксиб	Мелоксикам	Нимесулид	Ибупрофен	Напроксен
106,0	7,6	2,0	7,3	0,2	0,7

* Адаптировано по [3].

тракта у лиц до 40 лет составляет 0,5%, от 70 до 75 лет – 3,5%, а после 80 лет – 5,6%. Кроме того, НПВП обладают нефро- и гепатотоксичностью, способствуют задержке жидкости в организме и развитию сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, обладают дистрофогенным действием на миокард, воздействуют на метаболизм клеток мозга. Возможны гематологические нарушения вплоть до тяжелых цитопений, торможение агрегации тромбоцитов, аллергические реакции и бронхообструктивный синдром («аспириновая» астма), что связано с влиянием НПВП на продукцию лейкотриенов. В этом плане представляется чрезвычайно важным поиск такого НПВП, который наряду с выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием обладал бы хорошей переносимостью как при краткосрочном, так и при длительном их применении. Внимания заслуживает препарат Аркоксиа (эторикокиб), специфический ингибитор ЦОГ-2, который обладает гораздо более избирательным действием и, следовательно, в меньшей степени влияет на нормальные физиологические процессы. Использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике позволяет значительно сократить количество НЯ со стороны ЖКТ и, следовательно, существенно расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями, поскольку, согласно Lanjas, риск развития осложнений в верхних отделах ЖКТ на фоне приема НПВП увеличивается в среднем в 4 раза, язв – в 5 раз, а летальность составляет 15,3 на

100 000 пролеченных больных [4]. Эторикокиб обладает высокой противовоспалительной и анальгетической активностью. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, при этом его биодоступность при пероральном приеме составляет около 100%, а максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1 ч после приема. По сравнению с другими НПВП он действует быстрее (у диклофенака натрия C_{max} составляет от 2 до 6 ч, ибупрофена и мелоксикама – от 1 до 6 ч, а у напроксена и нимесулида – от 2 до 4 ч). Период полувыведения эторикокиба составляет около 22 ч, что обеспечивает его фармакологическое действие в течение 24 ч и позволяет его

Идеален НПВП, обладающий, наряду с выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием, хорошей переносимостью как при краткосрочном, так и при длительном применении. Внимания заслуживает препарат Аркоксиа (эторикокиб), специфический ингибитор ЦОГ-2, который обладает гораздо более избирательным действием и, следовательно, в меньшей степени влияет на нормальные физиологические процессы.

применять 1 раз в сутки [5, 6]. Благодаря низкой гастротоксичности и особенностям фармакокинетики эторикокиб, в отличие от многих других НПВП, может приниматься вне зависимости от приема пищи.

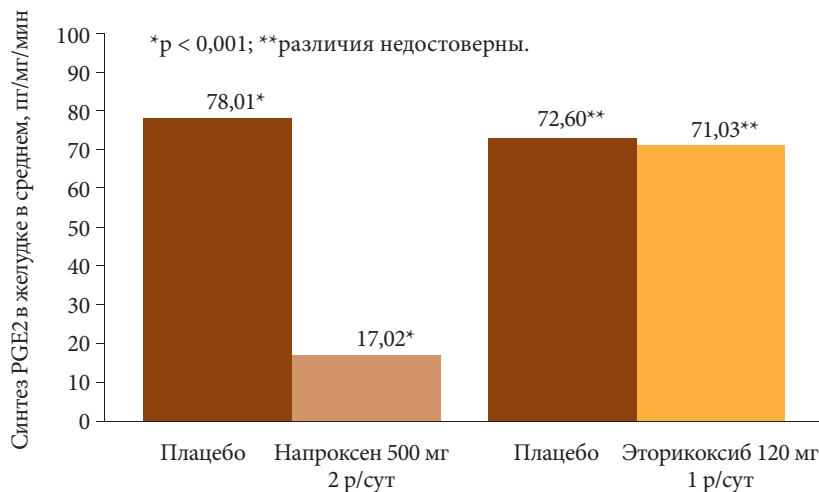


Рис. 1. Влияние эторикоксиба на синтез гастропротектора простагландина E2*

*Адаптировано по [4].

Эторикоксиб представляет собой производное дипиридина, содержащее (4-метилсульфонил)-фенильную группу, связанную с центральным кольцом и обеспечивающую взаимодействие с ЦОГ-2 [7], которое приводит к снижению выработки веществ, опосредующих развитие и сохранение активности этого изофермента. Секреция соединений, поддерживающих нормальные физиологические процессы, в целом остается на достаточном уровне. В исследованиях цельной крови человека было показано, что эторикоксиб оказывает на ЦОГ-2 примерно в 106 раз более

стротоксичность. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании многократного приема с двумя видами терапии и плацебо изучали влияние эторикоксиба в дозе 120 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут на синтез гастропротектора PGE2 ex vivo в биоптате желудка. Напроксен снижал синтез PGE2 в желудке примерно на 78% (p < 0,001 по сравнению с плацебо), что свидетельствовало о значительном ингибировании ЦОГ-1 (рис. 1). Напротив, эторикоксиб показал низкий уровень ингибирования ЦОГ-1, равный всего 2% (p < NS по сравнению с плацебо) [8, 9].

Клиническая эффективность эторикоксиба прослежена на примере основных нозологических форм, находящихся в поле зрения врача-ревматолога. Выраженное противовоспалительное действие этого НПВП отмечено у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Эторикоксиб сравнивался с напроксеном в двух больших рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях, в которых участвовали 1700 пациентов. Пациенты были распределены в группы эторикоксиба 60 и 90 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут или плацебо. Длительность терапии составила 12 нед. Различия в эффективности лечения определялись путем изменения степени болевой чув-

ствительности в суставах, выраженности экссудативных явлений и общей оценки эффективности пациентами и исследователем [10]. Результаты данных исследований показали, что в группе эторикоксиба эффективность терапии составила 52,6% и была почти в 1,5 раза выше, чем в группе напроксена, и в 2,5 раза выше, чем у пациентов, принимавших плацебо. Более того, было доказано, что на фоне приема высокой дозы эторикоксиба отмечается существенное снижение числа припухших суставов, то есть показателя, который в большей степени отражает противовоспалительное действие использованного препарата [11].

В долгосрочном исследовании по определению оптимального диапазона доз эторикоксиба у пациентов с РА было установлено, что суточная доза 90 мг способствует существенно более высокой эффективности лечения по сравнению с 60 мг. Что касается диклофенака 150 мг/сут, то он был эффективнее 60 мг эторикоксиба, но уступал по своему действию эторикоксибу 90 мг/сут (рис. 2) [10]. Полученное позитивное действие эторикоксиба, развившееся в первые 12 нед. терапии, сохранялось весь 52-недельный период наблюдения. В этом исследовании доза эторикоксиба 90 мг один раз в день была определена как рекомендованная доза для лечения РА. Еще более значимый лечебный эффект эторикоксиб показал при анкилозирующем спондилите (АС). Известно, что НПВП являются лекарствами первой линии и облигатным компонентом комбинированной терапии АС. Они быстро снижают интенсивность боли, а также продолжительность и выраженность утренней ригидности, а положительный эффект в первые 48 ч их приема рассматривается в качестве одного из диагностических критериев этого заболевания. Ранее полагали, что если больной не отвечает на терапию НПВП, то вероятность диагноза АС составляет всего 3%. По данным А. Wanders и соавт.,

Эторикоксиб не влияет на синтез гастропротектора простагландина E2 (PGE2) и по этому показателю не отличается от плацебо, чем и объясняется его низкая гастротоксичность.

мощное действие, чем на ЦОГ-1, и имеет более выраженную ЦОГ-2-селективность, чем другие НПВП (табл. 1).

Эторикоксиб не влияет на синтез гастропротектора простагландина E2 (PGE2) и по этому показателю не отличается от плацебо, чем и объясняется его низкая га-



НПВП при регулярном применении способствуют снижению темпов рентгенологического прогрессирования АС в 4 раза по сравнению с плацебо [12]. Эти данные имеют большое значение, так как базисных противовоспалительных препаратов, направленных на снижение прогрессирования АС, в настоящее время нет, кроме сульфасалазина, который действует только на проявления периферического артрита, но не спондилита. Эторикоксид при этом заболевании способствует хорошему клиническому ответу у 70% пациентов [13]. Эффективность эторикоксида 90 и 120 мг/сут в плане снижения интенсивности боли в спине оказалась одинаковой и была достоверно выше по сравнению с приемом 1000 мг напроксена как в первые 6 нед., так и в последующие 52 нед. терапии. Эффективность эторикоксида при остеоартрозе (ОА) изучена в многочисленных контролируемых исследованиях с участием более чем 4400 пациентов с гонартрозом, коксартрозом и ОА суставов кистей [14]. В частности, эторикоксид 30 мг/сут оказался не менее эффективным, чем ибупрофен 2400 мг/сут, по показателю снижения боли по шкале WOMAC. Применение эторикоксида 60 мг один раз в день и диклофенака 50 мг 3 раза в день обеспечивало эффективное и устойчивое уменьшение боли по шкале WOMAC при ОА в течение 6 нед. исследования, причем ее снижение наблюдалось при применении обоих препаратов уже на 2-й нед. и сохранялось в течение всего периода лечения (рис. 3). Максимальный эффект наблюдался на 6-й нед. К окончанию исследования величина ВАШ снизилась по сравнению с исходной на 31,3 мм в группе эторикоксида и на 30,9 мм в группе диклофенака [15]. При лечении остеоартроза важным обстоятельством является тот факт, что у больных пожилого возраста (65 лет и старше) фармакокинетика эторикоксида подобна фармакокинетике у лиц молодого возраста.

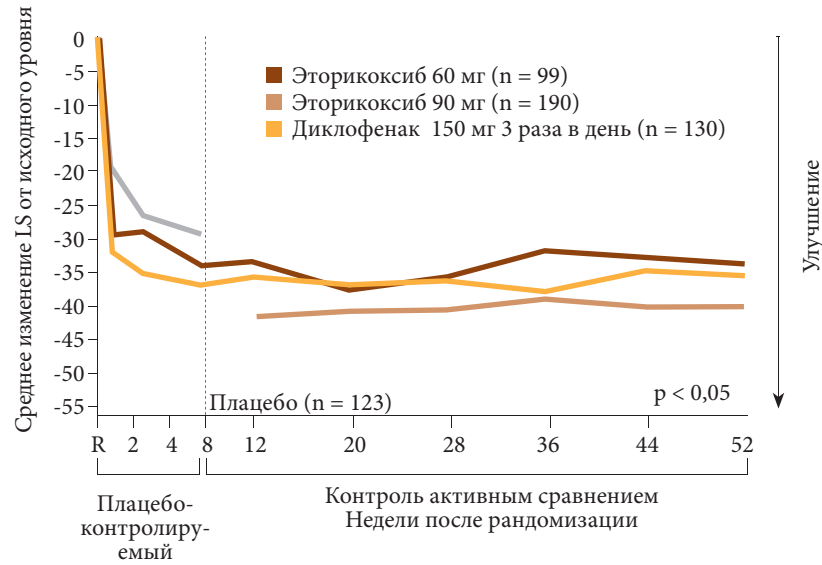


Рис. 2. Исследование эторикоксида по определению диапазона доз: общая оценка активности РА пациентом

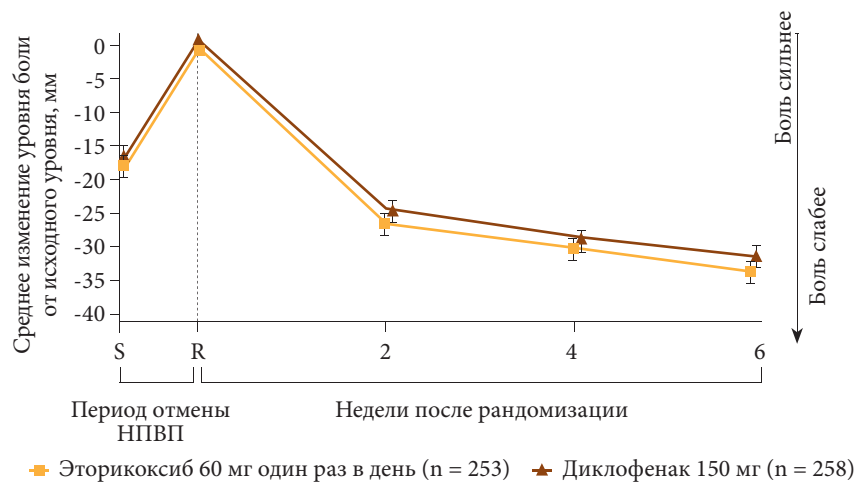


Рис. 3. Применение эторикоксида и диклофенака при ОА

Эторикоксид применяется для купирования острой и хронической боли. Его быстрое (уже через 20 мин) начало действия и максимальная концентрация в воспаленной ткани позволяют использовать данный препарат для оказания немедленной помощи с наибольшей частотой реализации обезболивающего эффекта с первой попытки. Достоинства эторикоксида в качестве препарата для лечения хронической боли заключаются в отсутствии привыкания при длительном приеме, сохранении эффективности на протяжении всего периода лечения, безопасном профиле и возможности калибровки индивидуальной дозы.

Данный селективный НПВП показал высокую эффективность при остром приступе подагры, который, как правило, характеризуется ярко выраженным болевым синдромом и значительной воспалительной реакцией. При исследовании 150 больных с нарушением пуринового обмена и острым приступом подагрического артрита пациенты были разделены на две группы. Основная группа лечилась эторикоксибом 120 мг/сут, пациенты контрольной группы получали индометацин 150 мг/сут. Эффективность двух препаратов в плане купирования острых болей оказалась одинаковой [16]. Однако индо-

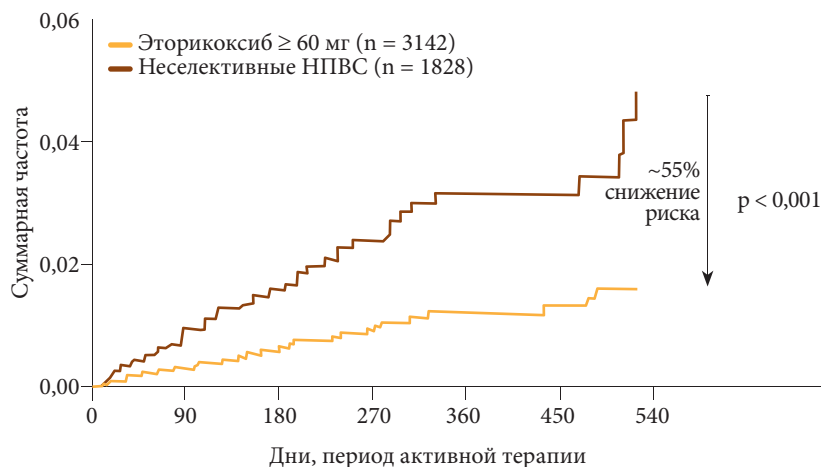


Рис. 4. Частота перфораций, изъязвлений и кровотечений из верхнего отдела ЖКТ при приеме эторикоксиба и неселективных НПВП [9]*

* Адаптировано по [9].

метацин, как известно, обладает особенно большим диапазоном НЯ, из-за чего в настоящее время в клинической практике используется крайне редко.

Анальгетический эффект эторикоксиба используется и в стоматологии. После удаления зуба существенное уменьшение интенсивности боли через 8 ч после приема эторикоксиба наблюдалось у 20,9% пациентов, тогда как после приема других препаратов, которые широко применяются в лечении болей различного генеза, этот процент был ниже: для напроксена он составил 21,3%, для кодеина с парацетамолом – только

Последнее касается прежде всего его сердечно-сосудистой безопасности.

Эторикоксиб статистически значимо снижал частоту отмены терапии из-за НЯ со стороны ЖКТ. Была проанализирована частота возникновения серьезных осложнений (перфораций, язв и кровотечений) у пациентов, получавших эторикоксиб в дозах 60, 90 или 120 мг/сут (общее число пациентов 3142) или неселективные НПВС, в частности, напроксен 1000 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут или ибупрофен 2400 мг/сут (общее число пациентов 1828), в рамках объединенного анализа 10 клинических исследований у пациентов с ОА, РА и хронической болью в нижней части спины. В анализ включали серьезные НЯ, которые возникали во время терапии или в течение 14 дней после окончания лечения. Частота подтвержденных явлений оказалась равна 1,16/100 пациенто-лет у пациентов, получавших эторикоксиб, и 3,05/100 пациенто-лет у больных, получавших неселективные НПВП (рис. 4) [9]. Эторикоксиб в дозе ≥ 60 мг снижал риск перфораций, язв и кровотечений ЖКТ приблизительно на 55% по сравнению с неселективными НПВП ($p < 0,001$).

На фоне терапии эторикоксибом наблюдалась статистически значимая меньшая скрытая потеря

крови по сравнению с ибупрофеном, меньшая частота язв и эрозий ЖКТ по сравнению с напроксеном и ибупрофеном, а также была ниже относительная частота применения сопутствующих препаратов, влияющих на ЖКТ, и случаев отмены терапии из-за симптомов со стороны ЖКТ и нежелательных явлений.

Подобно другим специфическим ингибиторам ЦОГ-2, эторикоксиб не влияет на функцию тромбоцитов. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 4585 пациентов, сравнивались эторикоксиб и плацебо. Риск тромбоцистических сердечно-сосудистых осложнений в двух изучаемых группах оказался почти равным и составил 1,11% в группе эторикоксиба и 1,0% – плацебо [18]. Но все же эти данные свидетельствуют о том, что у лиц с нестабильной стенокардией или очаговой дистрофией миокарда от назначения эторикоксиба следует воздержаться. Следует с осторожностью применять его и у больных с артериальной гипертензией. Так, в 10 плацебо-контролируемых исследованиях длительностью от 6 до 12 нед. из программы клинической разработки одно или более НЯ, связанных с артериальной гипертензией, выявлены у 3,9, 4,2 и 4,7% пациентов, получавших эторикоксиб в дозах 60, 90 и 120 мг 1 р/сут соответственно. Частота таких явлений в группе плацебо была 2,6%, в группе напроксена 1000 мг/сут – 3,5% и в группе ибупрофена 2400 мг/сут – 7,1% [7, 8]. Как и другие препараты, ингибирующие синтез простагландинов, эторикоксиб может привести к задержке жидкости, отекам, а соответственно, и к артериальной гипертензии у некоторых пациентов.

Взаимодействие между эторикоксибом и ацетилсалициловой кислотой (АСК) исследовали по агрегации тромбоцитов ex vivo и образованию ТХВ2 в сыворотке крови при действии 1,6 мМ арахидоновой кислоты и 1 мкг/мл коллагена. В двойном слепом ран-

На фоне терапии эторикоксибом наблюдалась статистически значимая меньшая скрытая потеря крови по сравнению с ибупрофеном, меньшая частота язв и эрозий ЖКТ по сравнению с напроксеном и ибупрофеном.

у 11,5% (общее количество пациентов 201) [17].

Эторикоксиб характеризуется высокой безопасностью. Он имеет как общие особенности по переносимости с другими коксибами, что в первую очередь относится к гастроинтестинальной токсичности, так и отличительные черты.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

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

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



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

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

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®

(эторикоксиб, MSD)

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

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®, МНН: эторикоксиб, СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеoarтроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст. при контролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА® требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.», 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2, Гостиница "Рэдиссон-Славянская", Южное крыло, тел. (495) 941-82-75, факс (495) 941-82-76.

Литература: 1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in ash te pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004; 26(5):667-679. 2. Данные компании MSD. Перед назначением препарата АРКОКСИА® пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению, в особенности с разделами, посвященными, противопоказаниям и мерам предосторожности.



Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк. 119049, Россия, Москва, ул. Павловская, д. 7. Тел.: (495) 916-71-00. Факс: (495) 916-70-94. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Аркоксия® зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Авторские права MSD Idea Inc, Glattpburg, Switzerland, 2009. Все права защищены. 07-11-АХХ-2009-РУСА-013(W-1245704)-J.



доминированном плацебоконтролируемом исследовании с параллельными группами здоровые добровольцы получали плацебо ($n = 14$) или эторикоксиб в дозе 120 мг/сут ($n = 13$) в течение 12 дней. С 1-го по 5-й день эторикоксиб или плацебо назначали без АСК. С 6-го по 12-й день все участники принимали АСК в низкой дозе (81 мг 1 раз в сутки). В анализах сыворотки, взятых на 6-й день исследования, не обнаружено влияния эторикоксиба на агрегацию тромбоцитов. На 12-й день также не обнаружено влияния эторикоксиба на способность АСК 81 мг/сут ингибировать агрегацию тромбоцитов. Высокая безопасность эторикоксиба прослежена в программе MEDAL, основанной на изучении 34 000 пациентов с РА и ОА. Эта программа была первой клинической программой, созданной для сравнения безопасности в отношении тромботических сердечно-сосудистых событий селективного ингибитора ЦОГ-2 (эторикоксиба) и традиционного НПВП (диклофенака). Пациенты имели широкий спектр сердечно-сосудистого риска и получали НПВП в течение 3,5 лет (в среднем 18 мес.). При лечении эторикоксибом и диклофенаком была показана сравнимая частота

была такой же, как для диклофенака [19, 20]. Отношение рисков для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком составляло 0,95 (95% ДИ 0,81–1,11). Верхняя граница, равная 1,11, была ниже, чем определенная заранее граница, равная 1,3.

В этом же исследовании оценивалась гастроинтестинальная токсичность. Частота подтвержденных клинических событий со стороны верхних отделов ЖКТ в группе эторикоксиба была значительно ниже (0,67 событий на 100 пациенто-лет), чем в группе диклофенака (0,97 событий на 100 пациенто-лет) с отношением рисков, равным 0,69 (95% ДИ 0,57–0,83) ($p = 0,0001$). Эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг показал лучшую ЖКТ-переносимость и безопасность, определяемую по частоте серьезных НЯ (перфораций, язв и кровотечений), по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг. В то же время частота отмены терапии из-за желудочно-кишечных и печеночных событий была значительно ниже при лечении эторикоксибом в дозах 60 и 90 мг, чем при лечении диклофенаком в дозе 150 мг.

Таким образом, эторикоксиб (Аркоксиа) является селективным ингибитором ЦОГ-2. Он рекомендуется для лечения остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и других спондилоартритов/спондилоартропатий, болей в нижней части спины, острого приступа подагры и других заболеваний, сопровождающихся болью и/или воспалением. Ежедневная доза препарата при остеоартрозе составляет 60 мг, при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите – 90 мг, а при остром подагрическом артрите – 120 мг. Дозы выше рекомендуемых применять не следует, так как они обычно не приводят к повышению эффективности препарата.

Противопоказаниями к приему эторикоксиба являются гиперчувствительность к препарату, активная пептическая язва или гастроинтестинальное кровотечение, печеночная недостаточность

(более 9 баллов по шкале Чайлд – Пью), почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, воспалительные заболевания кишечника, тяжелая застойная сердечная недостаточность. Его не следует назначать пациентам с бронхообструктивным синдромом, острым ринитом, полипозом носа, ангионевротическим отеком или уртикарной сыпью, развившимися после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП. Применения этого препарата следует избегать при беременности и лактации, а также у детей и подростков до 16 лет.

Приведенные данные позволяют дать высокую оценку эторикоксибу (препарат Аркоксиа) при ревматических заболеваниях, что основывается на результатах многочисленных тщательно контролируемых клинических исследований, проведенных с участием большого числа пациентов. Доказаны высокая эффективность и хорошая переносимость препарата при основных воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника. Позитивными особенностями данного селективного ингибитора ЦОГ-2 являются удобство применения (1 раз в сутки) и возможность его сочетания с низкими дозами аспирина, что повышает комплаентность терапии. Его аналгезирующий и противовоспалительный эффекты сравнимы с аналогичными эффектами при применении напроксена или ибупрофена, а также высоких доз диклофенака – препарата, являющегося «золотым стандартом» НПВП. Имеющиеся данные убедительно доказывают, что эторикоксиб является альтернативой в лечении многих воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний и существенно расширяет возможности врача в отношении индивидуального подбора НПВП. Этот препарат показан пациентам с риском возникновения желудочно-кишечных и кардиоваскулярных нежелательных явлений. Ⓞ

Аналгезирующий и противовоспалительный эффекты эторикоксиба сравнимы с аналогичными эффектами при применении напроксена или ибупрофена, а также высоких доз диклофенака – препарата, являющегося «золотым стандартом» НПВП.

тромботических событий. В анализе популяции «по протоколу» частота рассмотренных Экспертным комитетом и подтвержденных тромботических сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) для эторикоксиба



XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля 2012 года

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Реформирование здравоохранения. Основные вопросы
- Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным
- Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых
- Медикаментозная терапия неотложных состояний
- Вопросы восстановительной медицины
- Персонализированная медицина и лечение редких болезней
- Генетические аспекты болезней человека
- Биомедицина
- Современные информационные технологии в системе образования врачей

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

- Кардиология / пульмонология (междисциплинарная школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Провизор

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

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

К конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск)

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.11	30.12.11
Тезисы	01.09.11	15.12.11
Конкурсные работы	01.09.11	20.01.12
Регистрационные карты	01.09.11	13.04.12
Заявки на участие в выставке	01.09.11	16.03.12

КОНТАКТЫ:

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

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

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы), reg@medlife.ru (регистрационные карты), trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы), stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

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

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



НИИ
ревматологии
РАМН

Подход к назначению НПВП: случайный выбор, концептуальный подход, экономическая целесообразность или собственный опыт?

К.м.н. М.С. ЕЛИСЕЕВ

Сегодня в Европе (включая и Россию) доля НПВП на рынке препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы составляет более 50%. Однако побочные эффекты применения этих препаратов, зачастую жизнеугрожающие, служат частой причиной обращения пациентов к врачу. Результаты научных исследований и данные, полученные при анализе использования НПВП в клинической практике, не всегда однозначны. Для увеличения безопасности применения НПВП требуется разработка обоснованного подхода к выбору конкретного препарата для больного.

Прошло 10 лет от начала XXI века. За этот относительно небольшой период времени наши представления об основных принципах терапии ревматических заболеваний существенно изменились. Создание единых критериев оценки эффективности терапии, формулирование конкретных целей и задач лечения большинства ревматических заболеваний стало возможным как благодаря появлению целых классов новых лекарственных средств, так и большому числу исследований, посвя-

щенных изучению их эффективности и безопасности, что позволило разработать новые схемы лечения и расширить терапевтические возможности. Например, только в США проводится более 13 300 клинических исследований лекарственных препаратов в год [1]. Тем не менее этот очевидный прогресс почти не повлиял на практику применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В работе Н. Breivik и соавт. [2] был проведен анализ частоты использования различных

групп препаратов для лечения боли, основанный на телефонном анкетировании, проведенном в 15 странах Европы и Израиле. Оказалось, что ровно в половине случаев больные по назначению врача принимали именно НПВП (44% – неселективные препараты и 6% – селективные ингибиторы ЦОГ-2). Для сравнения, слабые опиоиды назначались в 23%, а парацетамол – в 18% случаев. Из опрошенных пациентов, которые предпочитают приобретать лекарственные препараты самостоятельно, НПВП выбирали уже 55% [2]. В России больные принимают НПВП примерно с той же частотой. Анализ рынка препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы показал, что доля НПВП занимает более 50% его объема как в натуральном, так и в стоимостном выражении [3]. Иными словами, больные ревматическими заболеваниями в России принимают НПВП чаще, чем все остальные вместе взятые лекарственные средства, использу-



мые в ревматологической практике. При этом групповые побочные эффекты НПВП, зачастую представляющие угрозу жизни, едва ли не в половине случаев являются причинами обращений к врачу, связанных с приемом лекарственных препаратов [4]. Исследований, посвященных нежелательным эффектам НПВП в отношении ЖКТ, довольно много, и результаты большинства из них позволяют сделать вывод о преимуществах ЦОГ-2-селективных препаратов (эторикокиб, цефекокиб, нимесулид, мелоксикам), однако некоторые вопросы безопасности НПВП по-прежнему практически не изучены. Например, влияние этих препаратов на риск развития кардиоваскулярных осложнений, анафилактических реакций, проблемы гепатотоксичности стало широко обсуждаться только в последнее десятилетие.

Независимо от особенностей фармакодинамики сравнительная эффективность НПВП в адекватных дозах при длительном применении, как правило, сопоставима, и на сегодняшний день нет данных, позволяющих считать, что какой-либо препарат в этом отношении лучше остальных. В связи с этим вопросам сравнительной безопасности НПВП уделяется намного большее внимание. Выходят десятки статей, обновляются обзоры The Cochrane Collaboration, распространяются рекомендации и пресс-релизы Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (European Medicines Evaluation Agency, EMEA) и Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA), посвященные безопасности НПВП. В 2009 г. клинические рекомендации по применению НПВП были выпущены Ассоциацией ревматологов России. Тем не менее, несмотря на наличие значительной доказательной базы, до сих пор выбор препарата для конкретного больного часто носит случайный характер. Это объясняется не только низким уровнем подготовки врача,

но и противоречиями, с которыми приходится сталкиваться при чтении медицинской литературы, посвященной данной проблеме.

К сожалению, наших знаний пока недостаточно для разработки обоснованного подхода к выбору конкретного НПВП. Простое перечисление частоты тех или иных побочных эффектов или их рисков не всегда позволяет категорично судить о реальной безопасности препарата. В этом отношении очень показательны результаты недавно опубликованного обзора, посвященного сравнительной кардиологической безопасности отдельных НПВП [5]. В метаанализ были включены около 30 крупнейших проспективных исследований с максимальной частотой изучаемых событий, и на сегодняшний день эта работа могла стать определяющей для оценки возможных рисков сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП. Однако результаты исследования были довольно неожиданными. Наименьший риск развития инфаркта миокарда был выявлен для эторикокиба, то есть вероятность развития этого события при приеме препарата, который рассматривается как потенциально опасный в отношении кардиоваскулярных осложнений, оказалась меньше, чем при приеме плацебо и напроксена (последний предлагается экспертами для безальтернативного использования у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в случае низкого риска осложнений со стороны ЖКТ) [6]. Сравнительный анализ рисков инсультов показал, что вероятность этого события при приеме рофекокиба, который несколько лет назад был изъят с рынка из-за высокого риска кардиотоксичности, была ниже, чем при приеме напроксена. Наконец, тот же рофекокиб в отношении риска смерти, обусловленной сердечно-сосудистыми катастрофами, по данным исследования, был более безопасным, чем все остальные НПВП (за исключением напроксена). Так, риск смерти при приеме рофекокиба

Независимо от особенностей фармакодинамики сравнительная эффективность НПВП в адекватных дозах при длительном применении, как правило, сопоставима, и на сегодняшний день нет данных, позволяющих считать, что какой-либо препарат в этом отношении лучше остальных.

был в 1,3 раза меньше по сравнению с цефекокибом, в 1,5 раза – с ибупрофеном и в 2,5 (!) раза – с диклофенаком.

Недостаточно изучены риски, связанные с кожными и анафилактическими реакциями при приеме отдельных НПВП. Недавно проведенное многоцентровое исследование показало, что большинство случаев развития аллергических реакций при приеме НПВП обусловлено применением ибупрофена (20%), пиразолона (19%), ацетилсалициловой кислоты (16%) и диклофенака (12%) (за исключением пиразолона, перечисленные НПВП входят в топ-5 наиболее часто назначаемых препаратов данной группы в России); тогда как другие НПВП, в том числе коксибы и препараты с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам), вызывают подобные осложнения гораздо реже [7].

Что касается клинической эффективности, то в рекомендациях многих экспертных комитетов в качестве препарата первой линии терапии, например, при ОА указывается ацетаминофен (парацетамол). В клинической практике этот препарат, как и опиоиды, действительно, назначается не так уж редко [2]. При этом известно, что анальгетическое действие парацетамола уступает таковому для НПВП [8]. Более того, метаанализ 2010 г. демонстрирует, что величина эффекта в соответствии с классификацией Коэна не соответствует даже «малому эффекту» и составляет лишь 0,14 (95% ДИ 0,05–0,22) (эффект принято считать «малым» при



значении коэффициента в пределах 0,2–0,3). При исключении из анализа исследований, не удовлетворяющих самым строгим требованиям к их проведению, величина эффекта ацетаминофена снижается до статистически незначимой (0,10; 95% ДИ 0,0–0,23). Отсутствует какой-либо эффект при применении препарата также в отношении функциональной активности (величина эффекта – 0,09; 95% ДИ -0,03–0,22) и скованности (величина эффекта – 0,16; 95% ДИ -0,05–0,47) у больных ОА [9]. Кроме того, результаты исследования ставят под сомнение безопасность ацетаминофена в отношении ЖКТ: при применении препарата в дозе 3 г/сут независимый относительный риск госпитализаций, обусловленный перфорацией или язвенным кровотечением, равен 1,20 (95% ДИ 1,03–1,40), то есть значительно отличается от единицы. Наконец, требуют объяснения данные о безопасности препарата в отношении риска развития тяжелых поражений печени. В настоящее время прием ацетаминофена занимает первое место среди причин острой печеночной недостаточности, связанных с применением лекарственных препаратов в США и ряде других стран мира [10–13]. Так, в Великобритании почти каждый второй случай передозировки лекарственных препаратов связан именно с приемом ацетаминофена, ежегодно регистрируется 100–200 случаев смертельных исходов от вызываемых им осложнений [12]. Американское гериатрическое общество рекомендует сокращение максимальной дозы ацетаминофена на 50–75% у больных, злоупотребляющих алкоголем, и при наличии печеночной недостаточности [14].

В отличие от ацетаминофена, гепатотоксический эффект которого в большинстве случаев дозозависим, тяжелые поражения печени при приеме НПВП неспецифичны и довольно редки [15, 16]. При этом риск развития подобных осложнений, связанных с НПВП, при ОА почти в 11 раз ниже, чем при РА [17].

Значительно большее внимание в настоящее время уделяют гепатотоксичности нимесулида, хотя исходно он не рассматривался как препарат с высоким общим риском поражения печени [18]. По данным одного из крупнейших сравнительных исследований гепатотоксичности различных НПВП оказалось, что риск развития побочных эффектов со стороны гепатобилиарной системы при приеме нимесулида в 1,9 раза выше, чем у всех остальных НПВП, но в то же время ниже, чем у диклофенака, ибупрофена и кеторолака [19]. Анализ, проведенный в 2004 г. под эгидой ЕМЕА, не опроверг этих данных [20]. В то же время в некоторых исследованиях риск тяжелых поражений печени, связанных с приемом нимесулида, был выше, чем при приеме других НПВП, что послужило основанием для ограничения использования препарата [21, 22]. Нимесулид рекомендовалось использовать в качестве второй линии терапии, ограничив максимальную длительность его приема 15 днями.

М. Venegoni и соавт. в соответствии с принятым ЕМЕА в 2007 г. решением о лимитировании применения нимесулида с целью снижения рисков гепатотоксичности провели исследование, направленное на изучение эффективности этих мер в Италии [23]. Поразительно, но оказалось, что при более чем двукратном сокращении потребления нимесулида в период с 2006 по 2009 г. (даже при этом нимесулид оставался самым широко используемым НПВП в этой стране) число зарегистрированных случаев повреждений печени почти не изменилось. Математическое моделирование показало, что принятые меры способствовали предотвращению всего 79 подобных случаев (с 673 до 594 случаев), и это снижение коррелировало с общим уменьшением суммарного применения НПВП (на 8% в 2009 г. в сравнении с 2006 г.). За три года наблюдений не было зарегистрировано ни одного случая смерти, связанного с развитием гепатопатии, ни в одном слу-

чае не потребовалось проведения трансплантации печени. И в то же время было продемонстрировано колоссальное увеличение числа госпитализаций, связанных с развитием ЖК-кровотечений (на 859 случаев), то есть предотвращение одного случая повреждения печени соответствовало 11 новым случаям ЖК-кровотечений. В период с 2001 по 2007 г. в Италии было зарегистрировано только три случая успешной трансплантации печени, связанной с применением нимесулида [24]. При этом риск ЖК-кровотечений, летальность при которых составляет 5%, после ограничения использования нимесулида увеличился [25]. Наконец, частота развития гепатопатий при приеме 5 из 9 других препаратов, включенных в анализ, была выше, чем у нимесулида; более высокая частота повреждения печени по сравнению с нимесулидом регистрировалась при приеме 4 из 8 препаратов, в том числе ибупрофена и кеторолака. В этом отношении принципиально важно, что ибупрофен и кеторолак разделяют первое место по объему продаж в РФ, уверенно опережая диклофенак; профиль безопасности этих препаратов, даже не принимая во внимание риски поражения печени, довольно высок [26].

Не идеален в этом отношении и диклофенак, гастро- и кардиотоксичность которого также довольно высоки, а гепатотоксичность препарата может приводить к развитию жизнеугрожающих состояний [27–30]. По данным анализа базы данных, включавшей 1 636 792 больных, диклофенак оказался единственным из всех НПВП с высоким значением отношения шансов развития патологии печени (4,1 (95% ДИ 1,9–8,8)), которое в несколько раз превышало таковые у всех остальных НПВП и было сопоставимо с ацетаминофеном и опиоидами [31]. Рекомендации FDA в отношении уменьшения риска гепатотоксичности диклофенака, появившиеся совсем недавно, сводятся к сокращению дозировок препарата (желательно

Найз®



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



упаковок препарата с 2002 года

**Доверие,
основанное на опыте**



* **Данные продаж бренда Найз за период
1 квартал 2002 – 1 квартал 2009. Количество указано в упаковках.**

Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – Мониторинг розничных продаж ЛС в России



Объем продаж только Найза (Dr. Reddy's), наиболее популярного в нашей стране препарата нимесулида, соответствует 2/3 продаж всех препаратов диклофенака (более 80 зарегистрированных наименований).

использовать минимальные дозы) и продолжительности курса терапии (следует помнить, что наиболее тяжелые осложнения, приводящие к повреждению печени, развиваются чаще всего в течение первых 4–8 недель терапии), а также контролю уровня трансаминаз в период лечения [32]. Иными словами, они почти полностью совпадают с рекомендациями по применению НПВП при ОА.

Еще одним препаратом, по данным исследования, при применении которого зарегистрированы тяжелые случаи гепатотоксичности, был напроксен, но частота этих случаев была невелика.

Характерно, что четвертое место в списке наиболее популярных у нас в стране препаратов (по объему продаж), несмотря на ограничение применения, занимает как раз нимесулид. Объем продаж только Найза (Dr. Reddy's), наиболее популярного в нашей стране препарата нимесулида, соответствует 2/3 продаж всех препаратов диклофенака (более 80 зарегистрированных наименований) [26].

Конечно, выбор конкретного препарата конкретным больным может быть случаен. Однако не вызывает сомнений, что в случае неэффективности препарата больные будут отказываться от его дальнейшего приема и это не может не отразиться на популярности лекарственного средства, и ни низкая стоимость, ни убеждения лечащего врача не изменят негативного к нему отношения. Вот показательный пример. Известно, что выраженность боли при остром приступе подагры

характеризует ее как наиболее сильную для всех ревматических заболеваний, и в безразличии при выборе препарата для купирования боли таких больных заподозрить трудно. Если даже предположить, что большая (в сравнении с максимально допустимой дозой диклофенака) эффективность таблетированных форм нимесулида (Найз 200 мг/сут) при терапии острого приступа подагры [33] не может существенно повлиять на выбор больным НПВП при последующих приступах артрита, это опровергают данные другого исследования, демонстрирующего, что приверженность к терапии нимесулидом больных подагрой больше, чем к другим НПВП [34].

В сравнении с другими НПВП нимесулид в два раза реже вызывает серьезные осложнения со стороны ЖКТ, чем другие НПВП, в том числе желудочно-кишечные кровотечения. Исследования, проведенные в нашей стране, не показали и какого-либо риска развития гепатотоксичности препарата.

Наконец, имеет ли выбор препарата значение для здравоохранения в государственных масштабах (следует помнить и то, что бремя затрат ложится в итоге не столько на государство, сколько на самого больного)? Конечно, то или иное нежелательное явление может возникнуть при применении любого НПВП, и при сопоставимой эффективности прием недорогого препарата (например, диклофенака), хотя бы коротким курсом, может быть экономически выгоднее, чем прием нимесулида. Это предположение сомнительно. Сравнение прямых затрат при лечении больных ОА показало, что даже двухнедельный прием нимесулида в дозе 200 мг в сутки намного выгоднее, чем такой же по продолжительности прием диклофенака натрия 150 мг в сутки, и может приводить к экономии

десятков миллионов евро в тех странах Европы, где нимесулид входит в число наиболее часто используемых НПВП при лечении ОА [35]. Авторы статьи объясняли это прежде всего меньшими косвенными экономическими потерями, связанными с терапией нежелательных явлений, возникающих при применении препарата (в сравнении с диклофенаком), продемонстрировав тем самым большую безопасность нимесулида. Действительно, в сравнении с другими НПВП нимесулид в два раза реже вызывает серьезные осложнения со стороны ЖКТ, чем другие НПВП, в том числе желудочно-кишечные кровотечения [36, 37]. Наконец, проведенные в нашей

стране исследования не показали и какого-либо риска развития гепатотоксичности препарата [38, 39].

В этой связи нельзя не признать максимально взвешенной и обоснованной позицию Ассоциации ревматологов России, не выявившей достаточных оснований для ограничения использования нимесулида при лечении ревматических заболеваний в России, отражая объективную оценку имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата [40].

Остается надеяться, что нивелирование имеющихся несоответствий между некоторыми результатами научных исследований, данными, полученными при анализе использования НПВП в клинической практике, мнениями экспертов поможет решить задачу увеличения безопасности НПВП. ☺

МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ
АССОЦИАЦИЯ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ
РОССИЙСКИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. ПРОФ. А.Л. ПОЛЕНОВА
МОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

При участии
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

XI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ



ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

17 – 20 апреля 2012 года, Санкт-Петербург

ОРГКОМИТЕТ: 191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2,
МОО «Человек и его здоровье»
Тел./факс: (812) 542 3591; (812) 380 3155, (812) 380 3156
E-mail: ph@peterlink.ru
Web-сайт: www.congress-ph.ru
Куратор проекта – Адамчук Татьяна



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
Конгресс центр гостиницы
PARK INN ПУЛКОВСКАЯ
пл. Победы, д. 1, ст. м. «Московская»

Темы научной программы конференции

- Травма нервной системы и ее последствия
- Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника
- Нейрохирургическая патология сосудов мозга и некоторые аспекты цереброваскулярной патологии
- Опухоли головного и спинного мозга
- Нейрохирургия детского возраста
- Эпилепсия
- Функциональная и реконструктивная нейрохирургия
- Нейроанестезиология и нейрореаниматология
- Нейрореабилитация
- Нейропротекция в нейрохирургии

VII международная школа «Артериовенозные мальформации»

Дискуссионные площадки

Прямая трансляция операции из РНХИ им А.Л. Поленова.

Операцию проводит проф. Хернесниemi (Хельсинки)

Мастер-классы

Пленум Правления Ассоциации нейрохирургов России

Конференция молодых ученых по направлениям

Выездная образовательная программа с посещением профильных учреждений Финляндии, Швеции и Эстонии

Важные даты

Прием тезисов	до 20.01.2012
Льготная регистрация	до 01.02.2012
Бронирование гостиницы	до 02.04.2012



Пероральные антикоагулянты: высокая эффективность и удобство применения

Одной из основных тем XXV Всемирного конгресса международного общества травматологов и ортопедов (SICOT – Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie), состоявшегося в Праге, Чешская Республика, на котором в 2400 докладах были максимально освещены все достижения мировой ортопедической хирургии и травматологии, стали вопросы эндопротезирования. В настоящее время накоплен большой опыт применения пероральных антикоагулянтов, снижающих риск развития тромбозов и тромбоэмболий в послеоперационном периоде при больших ортопедических операциях. Перспективам применения Ксарелто®, инновационного препарата данной группы, у больных, перенесших эндопротезирование, был посвящен прошедший в рамках конгресса сателлитный симпозиум компании «Байер» «Новые пероральные антикоагулянты в ортопедии».

Современные рекомендации по профилактике венозной тромбоэмболии и способы лечения антикоагулянтами



Профессор Н.В. Загородний

Симпозиум открыл профессор Николай Васильевич ЗАГОРОДНИЙ, руководитель клиники эндопротезирования ФГУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова», заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов, главный специалист Департамента здравоохранения г. Москвы по травматологии и ортопедии. Основной вопрос, поставленный профессором Н.В. Загородним в своем выступлении, – является ли венозная тромбоэмболия (ВТЭ) проблемой только хирургии, или это проблема всего здравоохранения? Возможно ли улучшить лечение пациентов без комплексного подхода? Профессор Н.В. Загородний привел статистические данные о риске тромбообразования у различных пациентов (табл. 1). Так, наименьший риск (10–20%) имеют пациенты терапевтического стационара. Риск

тромбообразования возрастает у пациентов хирургического профиля, становясь максимальным у пациентов с повреждением спинного мозга. Особняком стоят операции эндопротезирования, при которых риск тромбозов равен 40–60% и результаты прекрасно выполненной операции у почти здорового человека могут быть перечеркнуты тяжелым, а порой и смертельным осложнением. Факторы, приводящие к образованию венозного тромба, впервые были описаны в середине XIX века великим немецким патологом Р. Вирховым. Впоследствии эти факторы были названы триадой Вирхова. К ним относятся замедление кровотока, повреждение эндотелия сосудистой стенки и изменения в системе коагуляции крови в виде активации факторов свертывания. В принципе, даже одного компонента триады Вирхова достаточно для тромбообразования, а в случае больших ортопедических операций в той или иной мере присутствуют все. Так, замедление кровотока у таких больных обусловлено нефунк-



«Новые пероральные антикоагулянты в ортопедии»

циональным положением конечностей в процессе операции, к этому же приводит использование жгутов в ходе операции. Кроме того, в ходе хирургического вмешательства неизбежно возникают повреждения стенок сосуда. И наконец, хирургическая травма мягких тканей и использование костного цемента приводят к высвобождению тканевых факторов, являющихся мощными прокоагулянтами.

На фоне тромбоза глубоких вен в ряде случаев развивается другое жизнеугрожающее состояние – тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), которая, по данным некоторых эпидемиологических исследований, в 7,5% случаев может привести к смерти. В настоящее время установлено, что только адекватная тромбопрофилактика у всех пациентов, подвергающихся большим ортопедическим операциям, является единственно эффективной мерой предотвращения тромбозов и тромбоземболий. Признанные методы тромбопрофилактики делятся на две категории: механические и фармакологические.

К первой категории относятся компрессионные чулки, переменная пневматическая компрессия и импульсная венозная помпа. Среди положительных сторон использования механических средств тромбопрофилактики следует назвать отсутствие риска развития кровотечений и возможность одновременного применения лекарственных средств, влияющих на свертываемость крови. К сожалению, собранные на сегодняшний день научные данные не дают возможности утверждать, что механические средства тромбопрофилактики обладают достаточной эффективностью. Так, в последних рекомендациях Американской ассоциации

Таблица 1. Частота выявления тромбоза глубоких вен (ТГВ) у госпитализированных пациентов без профилактики (по результатам объективных методов диагностики)^{1,2}

Область медицины	Частота ТГВ, %
Терапия (в целом)	10–20
Общая хирургия	15–40
Крупные гинекологические операции	
Крупные урологические операции	
Нейрохирургия	20–40
Хроническая сердечная недостаточность (III–IV ФК по NYHA)	20–50
Инсульт	40–60
Артропластика бедренного или коленного сустава, операции при переломе бедра	10–80
Тяжелобольные	40–80
Крупная травма	60–80
Повреждение спинного мозга	

торакальных хирургов (АССР – American College of Chest Physicians) 2008 г. указывается, что механические средства тромбопрофилактики должны использоваться преимущественно у пациентов с высоким риском кровотечений, причем механическую тромбопрофилактику американские медики рассматривают лишь как дополнительный метод профилактики тромбозов.

Таким образом, основным методом снижения риска развития тромбозов является фармакологический метод, а именно использование антикоагулянтов. Все эти препараты можно разделить на парентеральные, включающие в себя нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины и непрямой ингибитор фактора Ха фондапаринукс, и пероральные средства – антагонисты витамина К, новые препараты – ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы фактора Ха. Каждый из упомянутых препаратов имеет как свои достоинства, так и недостатки. Так, все парентеральные препараты неудобны для амбулаторного применения, требуют обучения либо пациента, либо его род-

ственников проведению инъекций. Кроме того, гепарины опасны развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Наиболее известные пероральные антикоагулянты – ингибиторы витамина К отличаются узким терапевтическим окном, слабopредсказуемой фармакокинетикой, препараты данной группы нередко взаимодействуют с другими лекарственными средствами и пищей, что затрудняет применение данных средств в реальной практике.

В клинических исследованиях было показано, что все вышеприведенные антикоагулянты способны в той или иной степени предотвратить образование тромбов. Все эти препараты нашли свое место в различных клинических рекомендациях по тромбопрофилактике, наиболее известными и часто цитируемыми из которых являются уже упомянутые рекомендации АССР (8-я редакция от 2008 г.)³.

В рекомендациях АССР-2008 на основе принципов доказательной медицины указаны рекомендуемые препараты, сроки тромбопрофилактики. Так, после эндопротез-

¹ Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. 2001. Vol. 119. № 1. Suppl. P. 132S–175S.

² Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. 2004. Vol. 126. № 3. Suppl. P. 483S–512S.

³ Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 381S–453S.



XXV Всемирный конгресс SICOT Сателлитный симпозиум компании «Байер»

зирования тазобедренного, коленного суставов и вмешательства по поводу перелома бедра рекомендуется тромبوпрофилактика не менее 10 дней (класс 1A), причем после эндопротезирования тазобедренного сустава рекомендуется расширение срока профилактики до 35 дней (класс 1A). После эндопротезирования коленного сустава возможно расширение срока профилактики также до 35 дней (класс 2B). Такое увеличение сроков тромبوпрофилактики обусловлено тем, что риск развития тромбозов после операции сохраняется длительное время, и факторы триады Вирхова продолжают присутствовать и после выписки пациента из стационара. В России в 2008 г. был разработан Отраслевой стандарт 52600.6-2008, включавший перечень факторов риска, которые должны учитываться при назначении средств для тромبوпрофилактики пациентам, перенесшим хирургическое вмешательство, перечень препаратов-антикоагулянтов и рекомендуемые сроки тромبوпрофилактики. Данный Стандарт был основан на рекомендациях АССР-2004 и в настоящее время отозван. Более современными являются рекомендации, выпущенные в 2010 г.

Ассоциацией флебологов России и Всероссийским обществом хирургов. Данные рекомендации согласованы с АССР-2008 и предоставляются для врача реальную базу профилактических мер по предотвращению тромботических осложнений. Таким образом, к настоящему моменту определены механизмы развития тромбозов, факторы риска, разработаны рекомендации по профилактике. Однако, к сожалению, реальная жизнь зачастую расходится с имеющимися рекомендациями, так как существует большое количество сложностей, препятствующих внедрению рекомендаций, включая позицию самих врачей и факторы лечебной среды. Улучшению ситуации, безусловно, способствуют активная пропаганда необходимости тромبوпрофилактики и обучение врачей, однако без современного и безопасного антикоагулянта радикальное изменение положения вещей невозможно. Описывая свойства так называемого «идеального антикоагулянта», Н.В. Загородний подчеркнул, что это должна быть пероральная форма с фиксированной дозировкой вне зависимости от пола и веса пациента, кроме того, необходимы отсутствие взаимодействия с другими

лекарственными средствами и продуктами питания и способность к ингибированию как свободного, так и связанного фактора Ха, а также возможность применения данного препарата как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, в отсутствие мониторинга системы коагуляции. Всеми перечисленными свойствами обладает инновационный селективный пероральный прямой ингибитор фактора Ха Ксарелто® (ривароксабан). Данный препарат уже внесен в стандарты тромبوпрофилактики многих стран – Германии, Великобритании, Швейцарии, Австралии и других. Ксарелто® зарегистрирован в России в 2009 г. и с успехом применяется во многих клиниках. В настоящее время Ксарелто® включается в перечень препаратов, централизованно закупаемых для применения в стационарах и для распространения среди амбулаторных пациентов. Таким образом, заключил профессор Н.В. Загородний, национальные рекомендации, с одной стороны, и современный эффективный антикоагулянт – с другой, позволят предотвратить грозные послеоперационные осложнения при больших ортопедических операциях.



Профессор Томаш Трч

Новые пероральные антикоагулянты для профилактики тромбозов после артропластики тазобедренного и коленного суставов

Профессор Томаш Трч, вице-президент Европейского отделения Международного общества травматологов и ортопедов, руководитель Ортопедической клиники Карлова университета (Прага, Чешская Республика), подробно осветил результаты широкомасштабного клинического исследования RECORD, в котором изучался новый пероральный антикоагулянт – ингибитор Ха-фактора, предназначенный для профилактики тромбозов после эндопротезиро-

вания тазобедренного и коленного суставов. Подчеркнув актуальность проблемы тромبوпрофилактики в ортопедической практике, профессор Т. Трч заметил, что врач, назначающий антикоагулянты, всегда должен соблюдать баланс между эффективностью препарата в предотвращении тромбоза и риском кровотечений. Именно поэтому приоритет должен быть отдан именно тем антикоагулянтам, у которых данный баланс оптимален.



«Новые пероральные антикоагулянты в ортопедии»

Включение того или иного препарата в национальные рекомендации должно основываться на результатах клинических исследований и собственном опыте врачей, отметил Т. Трч. В 2009 г. были выпущены рекомендации Чешского ортопедического общества (ČSOT), которые основаны на 8-й версии ACCP и широко используются в ортопедической хирургии. В данные рекомендации был включен ривароксабан (Ксарелто®), как препарат с доказанной эффективностью. Таким образом, Ксарелто® уже два года успешно применяется в чешских клиниках.

Далее профессор Трч более подробно остановился на клинических исследованиях ривароксабана серии RECORD. Это были четыре исследования III фазы, в которые суммарно было включено более 12,5 тысяч пациентов (рис. 1). В качестве препарата сравнения был выбран низкомолекулярный гепарин эноксапарин. В исследованиях были включены пациенты, подвергшиеся эндопротезированию либо тазобедренного сустава (RECORD 1 и RECORD 2), либо коленного сустава (RECORD 3 и RECORD 4). В исследованиях RECORD 1, 2 и 3 использовался так называемый европейский режим введения эноксапарина – 40 мг подкожно ежедневно, а в исследовании RECORD 4 – американский режим, по 30 мг 2 раза в день подкожно. Продолжительность профилактического лечения обоими препаратами после операции на коленном суставе составляла 10–14 дней, на тазобедренном суставе в исследовании RECORD – 1–5 недель, а в исследовании RECORD 2 сравнивался продленный режим тромбопрофилактики ривароксабаном в течение 5 недель с коротким назначением эноксапарина в течение 2 недель. В дальнейшем во всех исследованиях за пациентами проводилось последующее наблюдение в течение 30–35 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.



Рис. 1. Дизайн исследований RECORD 1, 2, 3 и 4*

* Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 26. P. 2765–2775.

Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 26. P. 2776–2785.

Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E. et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9632. P. 31–39.

Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9676. P. 1673–1680.

Основным показателем эффективности во всех исследованиях была частота венозной тромбоемболии (ВТЭ) в целом – комплексный показатель, включавший все случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) (выявленного в результате обязательной двусторонней флебографии), нелетальную ТЭЛА и смерть по любой причине.

Другими показателями эффективности были серьезные случаи ТГВ – комплексный показатель, включавший тромбоз проксимальных глубоких вен, нелетальную ТЭЛА и смерть вследствие ВТЭ.

Критерии оценки эффективности включали также частоту ТГВ, симптоматическую ВТЭ и события, произошедшие в течение периода контрольного наблюдения.

Основным показателем оценки безопасности являлось массивное

кровотечение. Дополнительные показатели безопасности включали повышение показателей тестов, отражающие функцию печени и нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, возникавшие во время лечения и периода контрольного наблюдения.

На рисунке 2 представлены основные результаты исследований группы RECORD. Видно, что во всех исследованиях ривароксабан превосходит эноксапарин по влиянию на все конечные точки. Так, в исследовании RECORD 1 установлено, что применение ривароксабана способствовало снижению относительного риска возникновения ВТЭ на 70% ($p < 0,001$) по сравнению с таковым при использовании эноксапарина. Для предупреждения тяжелой ВТЭ риваро-

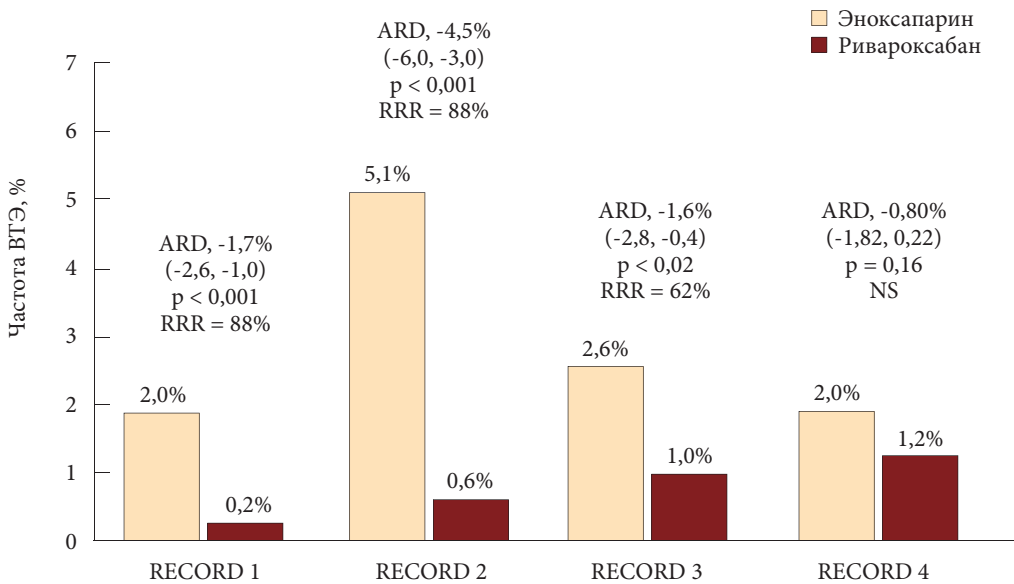


Рис. 2. Частота венозной тромбэмболии (ВТЭ) при применении эноксапарина и ривароксабана в исследованиях RECORD*

* Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 26. P. 2765–2775.

Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 26. P. 2776–2785.

Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E. et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9632. P. 31–39.

Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9676. P. 1673–1680.

ксабан был эффективнее, чем эноксапарин, на 88% (p < 0,001). Данные исследования RECORD 2 свидетельствовали о превосходя-

щей эффективности при эндопротезировании тазобедренного сустава пролонгированной схемы с использованием ривароксабана

10 мг (35 дней) по сравнению с короткой схемой с подкожным использованием эноксапарина 40 мг (14 дней), которая обеспечила снижение относительного риска возникновения ВТЭ на 79% и тяжелой ВТЭ на 88% (p < 0,001).

В исследовании RECORD 3 эффективность ривароксабана проявилась в снижении относительного риска ВТЭ на 49% (p < 0,001).

Оценка безопасности во всех исследованиях показала, что основной критерий безопасности – массивное кровотечение – встречался редко и достоверных различий по опытной и контрольной группам не было.

Оценка других параметров безопасности показала отсутствие свидетельства повреждения печени.

Результаты объединенного анализа исследований RECORD показали, подвел итог своего выступления профессор Т. Трч, что эффективность ривароксабана 10 мг/сут, назначенного через 6–10 ч после плановой операции эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, превышает эффективность эноксапарина 40 мг/сут, назначенного вечером накануне операции, снижая частоту симптоматической ВТЭ и смертности по любой причине и не приводя к повышению риска массивных кровотечений.

Современная практика применения Ксарелто®: опыт использования в Германии

Доклад доктора Патрика МУРЕ, руководителя клиники ортопедии и травматологии (Хёхст, Германия), был посвящен двухлетнему опыту клиники по применению ривароксабана. По словам доктора П. Муре, за последние годы в ортопедии и травматологии был введен ряд инноваций. Получила широкое распространение робот-ассистированная хирургия, уменьшилось время,

в течение которого пациент находится на хирургическом столе, появились технологии операции, позволяющие давать полную нагрузку на ногу практически сразу после операции. С другой стороны, увеличился возраст оперируемых больных, многие из них имеют тяжелые сопутствующие заболевания, в частности почечную недостаточность. Все эти пациенты нуждаются в профилактике тромбозов.

В этой связи встает вопрос: какой препарат для тромбопрофилактики предпочтительнее выбрать? Доктор Муре остановился на тех изменениях представлений о тромбопрофилактике, которые имели место в Европе. Прежде всего, П. Муре отметил начало профилактики ВТЭ после проведения операции, поэтому в настоящий момент большее количество препаратов одобрено к применению после операции, а не перед ней. Было показано, что назначение профилактики перед операцией не дает какого-либо преимущества.



«Новые пероральные антикоагулянты в ортопедии»

В настоящее время существует тенденция к продолжению применения антиагрегантных препаратов в периоперационном периоде, так как это снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в периоперационном периоде, минимизирует кровопотерю, за исключением случаев нейрохирургии, операций на простате и тонзиллэктомии, и не требует переливания крови в случае кровотечения.

В связи с вышеизложенным возрастают требования к антикоагулянту, которым всецело отвечает ривароксабан. Данный препарат, по мнению доктора Муре, имеет целый ряд свойств, обеспечивающих преимущество его применения у пациентов старшего возраста: фиксированная дозировка, возможность принимать средство перорально, что повышает приверженность больных лечению. При сходном риске развития кровотечений ривароксабан, кроме того, эффективнее низкомолекулярных гепаринов, традиционно используемых для тромбопрофилактики, что характеризует данный препарат как антикоагулянт с оптимальным балансом между эффективностью и безопасностью.

Затем докладчик рассказал о 2,5-летнем опыте применения ривароксабана у 1250 пациентов, перенесших оперативные вмешательства на суставах в клинике ортопедии и травматологии больницы Франкфурт Хёхст начиная с октября 2008 г. Среди них было 620 случаев эндопротезирования тазобедренного сустава и 550 случаев эндопротезирования коленного сустава, 60 случаев корректирующих операций по эндопротезированию тазобедренного/коленного сустава и 20 случаев перелома шейки бедра.

Особенно важно, что наблюдение не прекращалось после выписки больного домой, благодаря чему у врачей сформировалось представление о долгосрочных пер-

спективах применения ривароксабана. Исследователи отметили крайне низкое число нежелательных явлений и высокую эффективность ривароксабана в отношении снижения частоты развития ВТЭ и очень небольшое число нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 2).

Подчеркнув, что популяция пациентов в клинике ортопедии и травматологии больницы Франкфурт Хёхст соответствует популяции в клинических исследованиях, доктор П. Муре сделал следующие заключения по своему практическому опыту применения ривароксабана:

- ривароксабан удобен в использовании в клинической практике (можно обойтись без инъекций);
- прием аспирина в дозе менее 100 мг может производиться без ограничений;
- прием клопидогрела в течение 7 дней с последующим продолжением лечения в случае необходимости безопасен;
- лишь нескольким пациентам прием ривароксабана был противопоказан (проходящим



Патрик Муре

лечение витамином К или процедуры диализа);

- отмечена хорошая переносимость первой дозы препарата после хирургических операций/анестезии;
- ривароксабан не вызывает тошноты/рвоты у пациентов;
- существует реальная возможность проведения профилактики ривароксабаном за пределами больницы.

Таблица 2. Опыт применения Ксарелто® у 1250 пациентов клиники ортопедии и травматологии больницы Франкфурт Хёхст, Германия

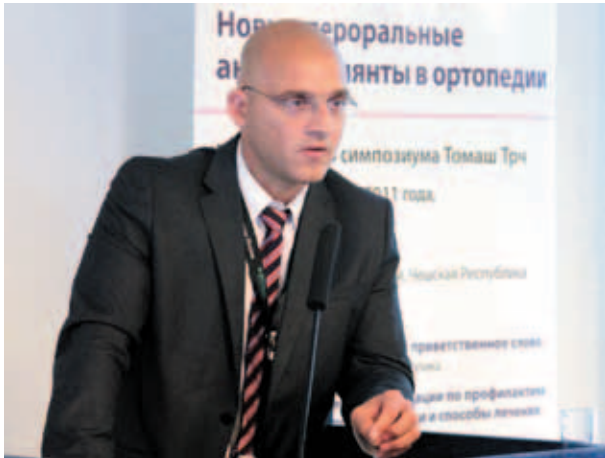
Нежелательное явление	Количество случаев, абс. (%)
ВТЭ с клиническими симптомами при эндопротезировании тазобедренного сустава*	0 (0)
ВТЭ с клиническими симптомами при эндопротезировании коленного сустава*	2 (0,4)
Массивное кровотечение	0 (0)
Сердечно-сосудистые осложнения	1 (0,11)
Обширная раневая гематома	26 (2,2)
Выделения из раны	35 (3,0)
Смерть пациента	0 (0)

* 35-дневная профилактика после протезирования коленного и тазобедренного суставов согласно немецким руководствам.



XXV Всемирный конгресс SICOT Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Практическое значение пероральной профилактики тромбозов в ежедневной практике



Недер Хелми

Завершил работу симпозиума доклад доктора Недера ХЕЛМИ, руководителя отделения ортопедической хирургии Городского госпиталя (Цюрих, Швейцария). Доктор Хелми подчеркнул важность проведения тромбопрофилактики, особенно когда пациенты имеют возможность вернуться к активной жизни после удачно проведенной артропластики крупных суставов. Задача врача в этом случае заключается в предотвращении риска развития тромбозов и тромбоэмболий.

В Швейцарии ривароксабан одобрен для применения при больших ортопедических операциях на нижних конечностях и уже накоплен большой практический опыт. Создана специальная карточка по практическому применению ривароксабана для ортопедических и травматологических стационаров.

Н. Хелми рассказал об опыте применения ривароксабана в городском госпитале г. Цюрих, в частности, о тех трудностях, с которыми пришлось столкнуться врачам, решившим использовать в своей практике новый препарат. К сожалению, отметил доктор Хелми, фармацевты и анестезиологи достаточно консервативны – на то, чтобы убедить их в необходимости применения ривароксабана у больных, нуждающихся в тромбопрофилактике, ушло некоторое время. К тому же лечащим врачам приходилось строго следить за тем, чтобы пациенту не были назначены сразу два антикоагулянта. Однако неудобства, связанные с процессом внедрения ривароксабана в клиническую практику, были быстро забыты благодаря очевидным преимуществам этого средства – медсестры и пациенты сразу же оценили удобство пероральной формы, а врачи отметили высокую эффективность и безопасность препарата.

Всего ривароксабан был применен у 3412 пациентов после операций на нижних конечностях, включая эндопротезирование коленного сустава (160 пациентов), эндопротезирование тазобедренного сустава (240 пациентов), другие большие ортопедические операции: перелом шейки бедра, перелом большеберцовой кости, пластика ахиллова сухожилия, перелом пилона большеберцовой кости и прочие оперативные вмешательства. Подводя итоги своего выступления, Н. Хелми отметил, что опыт применения ривароксабана оказался в целом удачным, и в реальной клинической практике удалось достичь тех результатов, которые были описаны в литературе. Но, как в случае с любым новым препаратом, решающее значение имеет осведомленность врачей и медсестер об особенностях применения ривароксабана, то есть персонал клиники обя-

зательно должен быть должным образом проинструктирован.

Заключение

По завершении всех выступлений в зале развернулась оживленная дискуссия, в которой приняли участие многие присутствовавшие на симпозиуме врачи. Был задан ряд вопросов, касающихся необходимости применения механической тромбопрофилактики на фоне терапии Ксарелто®, заинтересовали врачей и сроки назначения этого препарата у пациентов, нуждающихся в экстренном, а не плановом хирургическом вмешательстве, а также вопросы дозирования ривароксабана. Докладчики охотно отвечали на заданные вопросы, призывая коллег отказываться от устаревших методик тромбопрофилактики, не имеющих под собой достаточной доказательной базы, в частности, от использования компрессионного трикотажа или от слишком раннего, до операции, начала тромбопрофилактики. Доктор Хелми еще раз подчеркнул, что в его клинике имеется положительный опыт применения ривароксабана как при ортопедических, так и при травматологических операциях. Сегодня, когда на рынке появились удобные и надежные препараты в фиксированной дозировке, многие специалисты пересматривают свои представления о тромбопрофилактике у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного и тазобедренного сустава, в сторону использования инновационных, более эффективных и безопасных препаратов, таких, как, например, ривароксабан. ☺



Первый* таблетированный прямой ингибитор Ха фактора

Ксарелто[®]
РИВАРОКСАБАН

Простая и удобная профилактика тромбозов

10 мг

Пероральный прием –
1 таблетка 1 раз в сутки

56%

Высокая эффективность: риск ТГВ/ТЭЛА
меньше по сравнению с эноксапарином¹

0.2%

Благоприятный профиль безопасности:
низкая частота кровотечений¹

!

Не требует лабораторного контроля
свертываемости крови²

Реклама

Более подробная
информация на сайте:
ThrombosisAdvisor.com и Xarelto.com

Торговое название: КСАРЕЛТО[®], МНН: Ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергшихся большому ортопедическому оперативному вмешательству на нижних конечностях. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке. Клинически значимые активные кровотечения. Заболевания печени, протекающие с коагулопатией. Беременность и период лактации. Применение ривароксабана не изучалось у лиц младше 18 лет и при оперативных вмешательствах у пациентов по поводу перелома бедренной кости. Данные о применении ривароксабана при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин) отсутствуют. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: при повышенном риске кровотечения (при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (обострение или недавно перенесенная), сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах); при наличии почечной недостаточности средней степени тяжести (клиренс креатинина между 49-30 мл/мин), и одновременном применении препаратов, повышающих концентрацию ривароксабана в плазме крови; при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина между 29-15 мл/мин); не рекомендуется к применению при одновременном системном лечении противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ – сильными ингибиторами изофермента СУР3А4 и Р-гликопротеина; в сочетании с препаратами, влияющими на гемостаз; пациентам с наследственной непереносимостью лактозы или галактозы, поскольку препарат содержит лактозу. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Часто: анемия, тошнота, повышение активности ГГТ; повышение активности трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: принимается внутрь по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Начальную дозу следует принять через 6-10 часов после операции при условии достигнутого гемостаза. В случае пропуска дозы следует принять ривароксабан немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в сутки, как и ранее. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: ЛСР-009820/09. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Eriksson BJ, Kakkar AK, Turpie AG, et al. J Bone Joint Surg Br 2009; 91-B: 636-44. 2. Muek W, Eriksson B.J., Bauer K.A., et al. Clin Pharmacokinet. 2008; 47(3): 203-216.

ЗАО «БАЙЕР»

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

Юридический адрес: 123022, Москва Б. Трехгорный пер., д. 1, стр. 1; Тел.: 8 (495) 234-20-00;

www.bayerhealthcare.ru

 Bayer HealthCare

* РУ-ЛСР-009820/09-031209



Литература

Л.А. МАРЧЕНКОВА, А.В. ДРЕВАЛЬ, Е.Ю. ПОЛЯКОВА
Патогенез, профилактика и лечение
глюкокортикоидного остеопороза у женщин
в период постменопаузы

1. Баранова И.А., Чучалин А.Г. Остеопороз в пульмонологии: особенности возникновения, течения, диагностики и лечения у больных бронхиальной астмой // Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: Бином, 2003. С. 397–429.
2. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю., Крюкова И.В., Тишенина Р.С., Гаспарян Н.Д., Григорьева Д.В., Королева А.В. Опыт лечения препаратом фемостон женщин в перименопаузе, получающих пероральную кортикостероидную терапию // Акушерство и женские болезни. 2004. № 2. С. 55–59.
3. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю. и др. Состояние костной ткани и риск развития остеопороза у женщин в стадии полной ремиссии болезни Иценко – Кушинга на фоне физиологической менопаузы // Остеопороз и остеопатии. 2007. № 3. С. 8–12.
4. Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю., Древаль А.В. и др. Влияние системных и ингаляционных глюкокортикоидов на риск развития остеопороза у женщин, страдающих бронхиальной астмой, в периоде постменопаузы // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 3. С. 8–12.
5. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации) / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
6. Adachi J.D., Bensen W.G., Bianchi F., Cividino A., Pillersdorf S., Seibert R.J., Tugwell P., Gordon M., Steele M., Webber C., Goldsmith C.H. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup // J. Rheumatol. 1996. Vol. 23. № 6. P. 995–1000.
7. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D., Liberman U.A., Emkey R.D., Seeman E., Lane N.E., Kaufman J.M., Poubelle P.E., Hawkins F., Correa-Rotter R., Menkes C.J., Rodriguez-Portales J.A., Schnitzer T.J., Block J.A., Wing J., McIlwain H.H., Westhovens R., Brown J., Melo-Gomes J.A., Gruber B.L., Yanover M.J., Leite M.O., Siminoski K.G., Nevitt M.C., Sharp J.T., Malice M.P., Dumortier T., Czachur M., Carofano W., Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. № 1. P. 202–211.
8. Adinoff A.D., Hollister J.R. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma // N. Engl. J. Med. 1983. Vol. 309. № 5. P. 265–268.
9. Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S., Vacek P.M., Cooper S.M. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. 1996. Vol. 125. № 12. P. 961–968.
10. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A., Cosman F., Lakatos P., Leung P.C., Man Z., Mautalen C., Mesenbrink P., Hu H., Caminis J., Tong K., Rosario-Jansen T., Krasnow J., Hue T.F., Sellmeyer D., Eriksen E.F., Cummings S.R.; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
11. Cohen S., Levy R.M., Keller M., Boling E., Emkey R.D., Greenwald M., Zizic T.M., Wallach S., Sewell K.L., Lukert B.P., Axelrod D.W., Chines A.A. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // Arthritis Rheum. 1999. Vol. 42. № 11. P. 2309–2318.
12. De Nijs R.N. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options // Minerva Med. 2008. Vol. 99. № 1. P. 23–43.
13. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A., Lems W.F., Bijlsma J.W. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // Osteoporos. Int. 2004. Vol. 15. № 8. P. 589–602.
14. Eastell R., Reid D.M., Compston J., Cooper C., Fogelman I., Francis R.M., Hosking D.J., Purdie D.W., Ralston S.H., Reeve J., Russell R.G., Stevenson J.C., Torgerson D.J. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update // J. Intern. Med. 1998. Vol. 244. № 4. P. 271–292.
15. Eastell R. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis // Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism / Ed. by M.J. Favus. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
16. Gallagher J.C. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2004. Vol. 89–90. № 1–5. P. 497–501.
17. Gennari C., Imbimbo B., Montagnani M., Bernini M., Nardi P., Avioli L.V. Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans // Calcif. Tissue Int. 1984. Vol. 36. № 3. P. 245–252.
18. Geusens P.P., de Nijs R.N., Lems W.F., Laan R.F., Struijs A., van Staa T.P., Bijlsma J.W. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology // Ann. Rheum. Dis. 2004. Vol. 63. № 3. P. 324–325.
19. Gulko P.S., Mulloy A.L. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment // Clin. Exp. Rheumatol. 1996. Vol. 14. № 2. P. 199–206.
20. Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L., Lacey D.L., Dunstan C.R., Spelsberg T.C., Khosla S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis // Endocrinology. 1999. Vol. 140. № 10. P. 4382–4389.
21. Jones A., Fay J.K., Burr M.L., Stone M., Hood K., Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002. № 1. CD003537. DOI: 10.1002/14651858.CD003537.
22. Lado-Abel J., Rodriguez-Arnao J., Newell-Price J.D., Perry L.A., Grossman A.B., Besser G.M., Trainer P.J. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 9. P. 3083–3088.
23. Lane N.E., Sanchez S., Modin G.W., Genant H.K., Pierini E., Arnaud C.D. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. № 5. P. 944–951.
24. Lane N.E. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2001. Vol. 27. № 1. P. 235–253.
25. Luengo M., Picado C., Del Rio L., Guañabens N., Montserrat J.M., Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study // Thorax. 1991. Vol. 46. № 11. P. 803–806.



Е.М. ЗАЙЦЕВА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА

Препараты алендроновой кислоты в лечении остеопороза

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



Литература

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

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

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

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

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



Литература

8. Ярыгин Н.В., Крестинина Е.В., Малухов З.Х. и др. Диагностика, лечение и профилактика развития дегенеративных изменений тазобедренного сустава у взрослых, перенесших в детстве врожденный вывих бедренной кости // Медицина критических состояний. 2008. № 2. С. 27–30.
9. Ярыгин Н.В., Шаклычев О.К., Малухов З.Х. Ранняя диагностика и лечение дистрофического процесса головки бедренной кости как осложнение после консервативного лечения врожденного вывиха бедра у детей // Хирург. 2009. № 8. С. 42–45.
10. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
11. Yargin N.V., Sarvin A.G., Maluchov Z.Ch. et al. The role of proinflammatory cytokines in the progress of hip osteoarthritis // XXI International Congress of Lymphology. Final Program and Abstract Book. Shanghai, 2007. P. 124.
12. Ярыгин Н.В., Шаклычев О.К., Малухов З.Х. и др. Диагностика, лечение и профилактика развития дегенеративных изменений тазобедренного сустава у взрослых, перенесших в детстве врожденный вывих бедренной кости // Медицина критических состояний. 2008. № 2. С. 27–30.
13. Van der Heijde D., Baraf H.S., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.
14. Wiesenhutter C.W., Boice J.A., Ko A. et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Mayo Clin. Proc. 2005. Vol. 80. № 4. P. 470–479.
15. Leung A.T., Malmstrom K., Gallacher A.E. et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial // Curr. Med. Res. Opin. 2002. Vol. 18. № 2. P. 49–58.
16. Schumacher H.R. Jr., Boice J.A., Daikh D.I. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7352. P. 1488–1492.
17. Malmstrom K., Kotey P., Coughlin H. et al. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model // Clin. J. Pain. 2004. Vol. 20. № 3. P. 147–155.
18. Curtis S.P., Ko A.T., Bolognese J.A. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 12. P. 2365–2374.
19. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9560. P. 465–473.
20. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.
21. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 168 с.
22. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Перспективы применения в медицине. М.: Анко, 2004. 142 с.
23. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтера, 2003. 507 с.
24. Lanau A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective // Rheumatology (Oxford.). 2010. Vol. 49. Suppl. 2. P. ii3–ii10.
25. Agrawal N.G., Porras A.G., Matthews C.Z. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 3. P. 268–276.
26. MSD. Arcoxia 60 mg, 90 mg, and 120 mg film coated tablets. Summary of Product Characteristics. 2005.
27. Patrignani P., Capone M.L., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. № 2. P. 265–284.
28. Dallob A., Hawkey C.J., Greenberg H. et al. Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 6. P. 573–585.
29. Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 8. P. 1725–1733.
30. Matsumoto A.K., Melian A., Mandel D.R. et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. № 8. P. 1623–1630.
31. Collantes E., Curtis S.P., Lee K.W. et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis // BMC Fam. Pract. 2002. Vol. 3. P. 10.
32. Wanders A., Heijde D., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.
33. Van der Heijde D., Baraf H.S., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 4. P. 1205–1215.
34. Wiesenhutter C.W., Boice J.A., Ko A. et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Mayo Clin. Proc. 2005. Vol. 80. № 4. P. 470–479.
35. Leung A.T., Malmstrom K., Gallacher A.E. et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial // Curr. Med. Res. Opin. 2002. Vol. 18. № 2. P. 49–58.
36. Schumacher H.R. Jr., Boice J.A., Daikh D.I. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7352. P. 1488–1492.
37. Malmstrom K., Kotey P., Coughlin H. et al. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model // Clin. J. Pain. 2004. Vol. 20. № 3. P. 147–155.
38. Curtis S.P., Ko A.T., Bolognese J.A. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 12. P. 2365–2374.
39. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9560. P. 465–473.
40. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.

В.В. БАДОКИН

Эффективность и переносимость эторикоксиба (Аркоксиа) при ревматических заболеваниях

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 168 с.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Перспективы применения в медицине. М.: Анко, 2004. 142 с.
3. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтера, 2003. 507 с.
4. Lanau A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective // Rheumatology (Oxford.). 2010. Vol. 49. Suppl. 2. P. ii3–ii10.
5. Agrawal N.G., Porras A.G., Matthews C.Z. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 3. P. 268–276.
6. MSD. Arcoxia 60 mg, 90 mg, and 120 mg film coated tablets. Summary of Product Characteristics. 2005.
7. Patrignani P., Capone M.L., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. № 2. P. 265–284.
8. Dallob A., Hawkey C.J., Greenberg H. et al. Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 6. P. 573–585.
9. Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 8. P. 1725–1733.
10. Matsumoto A.K., Melian A., Mandel D.R. et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. № 8. P. 1623–1630.
11. Collantes E., Curtis S.P., Lee K.W. et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis // BMC Fam. Pract. 2002. Vol. 3. P. 10.
12. Wanders A., Heijde D., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylos-

М.С. ЕЛИСЕЕВ

Подход к назначению НПВП: случайный выбор, концептуальный подход, экономическая целесообразность или собственный опыт?

1. Тельнова Е.А. Современная система контроля обращения лекарственных средств на российском рынке // Hi+Med. 2011. № 1. С. 8–11.
2. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
3. Уварова Ю. Рынок нестероидных противовоспалительных препаратов // Ремедиум. 2010. № 9. С. 17–20.
4. Green G.A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2 // Clin. Cornerstone. 2001. Vol. 3. № 5. P. 50–60.
5. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. 2011. Vol. 342. № 5. P. c7086.
6. Burmester G., Lanau A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opin-



Литература

- ions of a multidisciplinary European expert panel // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 5. P. 818–822.
7. Blanca M., Doña I., Torres M.J. et al. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) intolerance versus allergy: patterns of response and drug involved // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. Suppl. P. S239.
 8. Towheed T.E., Maxwell L., Judd M.G. et al. Acetaminophen for osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 1. P. CD004257.
 9. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18. № 4. P. 476–499.
 10. Daly F.F., Fountain J.S., Murray L. et al. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand – explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres // *Med. J. Aust.* 2008. Vol. 188. № 5. P. 296–301.
 11. Khashab M., Tector A.J., Kwo P.Y. Epidemiology of acute liver failure // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2007. Vol. 9. № 1. P. 66–73.
 12. Hawkins L.C., Edwards J.N., Dargan P.I. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature // *Drug Saf.* 2007. Vol. 30. № 6. P. 465–479.
 13. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // *Hepatology.* 2005. Vol. 42. № 6. P. 1364–1372.
 14. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. Vol. 57. № 8. P. 1331–1346.
 15. North-Lewis P. *Drugs and the Liver.* Pharmaceutical Press, 2008. 345 p.
 16. Rubenstein J.H., Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. № 4. P. 373–380.
 17. García Rodríguez L.A., Williams R., Derby L.E. et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors // *Arch. Intern. Med.* 1994. Vol. 154. № 3. P. 311–316.
 18. Boelsterli U.A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide // *Drug Saf.* 2002. Vol. 25. № 9. P. 633–648.
 19. 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.
 20. European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Nimesulide containing medicinal products. CPMP/1724/04// <http://www.emea.eu.int>.
 21. Walker S.L., Kennedy F., Niamh N., McCormick P.A. Nimesulide associated fulminant hepatic failure // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008. Vol. 17. P. 1108–1112.
 22. EMEA Press Release 21 September 2007 // <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/32370307en.pdf>.
 23. Venegoni M., Da Cas R., Menniti-Ippolito F. et al. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy // *Ann. I-st Super Sanita.* 2010. Vol. 46. № 2. P. 153–157.
 24. Licata A., Calvaruso V., Cappello M. et al. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication // *Dig Liver Dis.* 2010. Vol. 42. № 2. P. 143–148.
 25. Lanás A., Perez-Aisa M.A., Feu F. Investigators of the Asociaciyn Espacola de Gastroenterologna (AEG). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. P. 1685–1693.
 26. Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? // *Современная ревматология.* 2011. Т. 3. P. 68–72.
 27. Helfgott S.M., Sandberg-Cook J., Zakim D. et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity // *JAMA.* 1990. Vol. 264. № 20. P. 2660–2662.
 28. Banks A.T., Zimmerman H.J., Ishak K.G. et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. // *Hepatology.* 1995. Vol. 22. № 3. P. 820–827.
 29. Jones A.L., Latham T., Shallcross T.M. et al. Fulminant hepatic failure due to diclofenac treated successfully by orthotopic liver transplantation // *Transplant. Proc.* 1998. Vol. 30. № 1. P. 192–194.
 30. Greaves R.R., Agarwal A., Patch D. et al. Inadvertent diclofenac rechallenge from generic and non-generic prescribing, leading to liver transplantation for fulminant liver failure // *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 2001. Vol. 13. № 1. P. 71–73.
 31. De Abajo F.J., Montero D., Madurga M. et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 58. № 1. P. 71–80.
 32. Food and Drug Administration. NDA22-122 hepatic Medwatch // <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM193101.pdf>.
 33. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффектов таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите (рандомизированное исследование) // *Научно-практич. ревматология.* 2008. № 1. С. 55–59.
 34. Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В. Применение нимесулида при подагрическом артрите: эффективность, безопасность и приверженность больных к лечению // *Справочник поликлинического врача.* 2007. № 7. С. 40–45.
 35. 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.
 36. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. // *Drug. Saf.* 2004. Vol. 27. P. 411–420.
 37. Tarricone R., Martelli E., Parazzini F. et al. Economic Evaluation of Nimesulide vs Diclofenac in the Treatment of Osteoarthritis in France, Italy and Spain // *Clin. Drug Invest.* 2001. Vol. 21. № 7. P. 453–464.
 38. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка // *Consilium medicum.* 2007. № 2. С. 60–64.
 41. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Применение нимесулида в ревматологии // *Трудный пациент.* 2010. № 6–7. С. 51–57.
 40. Боль: информационный портал. Новости: казнить или помиловать нимесулид? // <http://www.paininfo.ru/press/1164.html>.



ВСЕ О БОЛИ

Информационный портал Боль

источник информации №1

для врачей и пациентов

www.paininfo.ru
info@paininfo.ru



БОЛЬ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПОРТАЛ

КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по ревматологии.

Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города,

воспользуйтесь нашим предложением или интернет-магазином на сайте www.webmed.ru

Приобрести книгу у нас быстро и просто –
позвоните по телефону (495) 234-07-34 доб. 195, 190
или отправьте бланк заказа по факсу: (495) 234-07-34 доб. 194
или по электронной почте: medbooks@webmed.ru

ДОСТАВКА

- ✓ курьером (для Москвы)
- ✓ курьером (для регионов, данная услуга предоставлена EMS-Почта России)
- ✓ почтой (для регионов)

ОПЛАТА

- ✓ наличными курьеру (для Москвы)
- ✓ наличными курьеру (для регионов) предоплата (оплата квитанции)
- ✓ в любом отделении Сбербанка России)

Стоимость доставки рассчитывается индивидуально
в зависимости от веса книги и региона

• Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа •

Платательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации _____

ФИО и должность руководителя для оформления договора _____

(заполняется юр. лицами)

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон, факс (с кодом города) _____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ _____

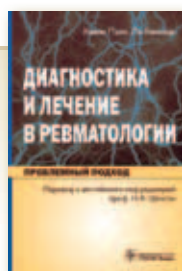


Остеопороз

*Котельников Г.П.,
Булгакова С.В.
ГЭОТАР-Медиа, 2010.
512 с., переплет*

В руководстве отражены современные взгляды на эпидемиологию, этиологию, патогенез, клинику, диагностику, лечение, профилактику системного и локального остеопороза. Обобщены данные отечественной и зарубежной литературы, а также семилетний опыт работы сотрудников Центра по диагностике, профилактике, лечению остеопороза у нескольких тысяч пациентов с учетом межфедеральной и межвузовской интеграции и принципов доказательной медицины.

Цена 742 руб.



Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход

*Пайл К., Кеннеди Л.
Перевод с англ. / Под ред.
Н.А. Шостак. ГЭОТАР-Медиа, 2011. 368 с.,
обложка*

В руководстве рассмотрены типичные вопросы, возникающие при лечении пациентов с ревматическими заболеваниями. Представлены важнейшие направления в ревматологии, затрагивающие ведение больных с ревматоидным артритом, фибромиалгическим синдромом, синдромом запястного канала, аутоиммунными заболеваниями и их сосудистыми осложнениями, остеопорозом, инфекционными болезнями. Внимание уделяется также проблеме протезирования суставов и вопросам питания. Приводятся новые методы лечения ревматических заболеваний, а также последние достижения научных исследований.

Цена 560 руб.



Справочник по ревматологии

*Хаким А., Клуни Г.,
Хак И.
Перевод с англ.
Татаркина Н.И. /
Под ред. О.М. Лесняк.
ГЭОТАР-Медиа, 2010.
560 с., переплет*

Справочник посвящен алгоритмам диагностики и ведения пациентов с острой и хронической скелетно-мышечной патологией. В книге в ясной и доступной форме представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, клиническую картину и лечение заболеваний суставов и мышц: ревматоидного артрита, артропатии, поражений позвоночника и др. Приводимые схемы лечения основаны на последних рекомендациях, являются общепризнанными и не содержат спорных методик. Карманный формат издания делает его доступным и удобным в повседневной работе.

Цена 784 руб.



Ревматология: Национальное руководство (+ CD)

*Под ред. Е.Л. Насоновой,
В.А. Насоновой. ГЭОТАР-Медиа, 2010.
720 с., обложка*

Руководство включает в себя всю основную информацию, необходимую врачу для непрерывного последипломного образования. В данном руководстве равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения. Содержит современную и актуальную информацию по диагностике и лечению основных ревматологических синдромов и заболеваний. Самостоятельные разделы посвящены применяемым в ревматологии диагностическим и лечебным методам. В подготовке настоящего издания в качестве авторов-соавторов и рецензентов участвовали ведущие специалисты страны. Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования.

Цена 2100 руб.

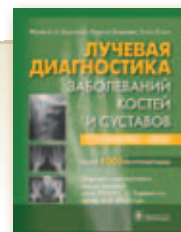


Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп.

*Под ред. Л.И. Беневоленской,
О.М. Лесняк. ГЭОТАР-Медиа, 2010.
272 с., обложка*

Рекомендации разрабатывались группой российских ученых, специалистов в различных областях клинической медицины, занимающихся остеопорозом. Каждый раздел представляет собой структурированный отчет о проведенном литературном поиске и анализ его данных с позиций доказательной медицины. Все разделы содержат материалы существующих клинических рекомендаций (если таковые имеются) и данные собственного литературного поиска. В связи с накоплением новых данных впервые разработан раздел, в который собраны основные сведения о диагностике и лечении остеопороза у мужчин.

Цена 490 руб.



Лучевая диагностика заболеваний костей и суставов: Атлас-руководство

*Бургенер Ф.А.,
Кормано М., Цудас Т. /
Под ред. С.К. Тернового,
А.И. Шехтера.
ГЭОТАР-Медиа, 2011.
552 с., переплет*

Настоящее издание является источником важнейшей информации, помогающей в дифференциальной диагностике заболеваний костей и суставов. В книге содержатся более 1000 рентгенограмм и иллюстраций с подробными комментариями, акцентированными на основных признаках заболевания.

Цена 1680 руб.

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»		БИК	044525555
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		Сч. №	30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакология. Ревматология. Травматология. Ортопедия»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Кассир	Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Ревматология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	
Кассир	Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Ревматология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

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

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

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

Предотвращение
остеопоретических
переломов

2800 МЕ
Витамина D



**Комбинированный
препарат в ОДНОЙ
таблетке ОДИН раз
в неделю для снижения
риска переломов
и риска падений¹**



Реальный
размер
таблетки

ОДНА таблетка содержит:

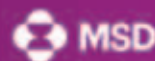
- 70 мг алендроновой кислоты
- 70 мкг холекальциферола
(2800 МЕ витамина D₃)

Перед применением препарата,
пожалуйста, ознакомьтесь с полной
инструкцией по применению.

ФОСАВАНС® — зарегистрированная торговая марка
компании «Мерк и Ко., Инк.»

Рег. уд. № ЛСР-002619/07 от 07.09.2007

Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация в инструкции по применению.



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

10-2013-PSV-10-2011-RUS-021-JA

На правах рекламы.