

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

10  
2014*ревматология, травматология  
и ортопедия № 1*

## Клинические исследования

Эффективность и безопасность разных режимов применения эторикоксиба у пациентов с аксиальным спондилоартритом

Ривароксабан в профилактике венозных тромбозов и эмболий у больных ортопедического и травматологического профиля

## Клиническая эффективность

Роль альфакальцидола в предупреждении переломов

## Медицинский форум

Нерешенные задачи в терапии остеопороза



# СИЛА ДВИЖЕНИЯ

## БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ<sup>1,2</sup>

В клиническом исследовании оценки быстроты эффекта<sup>1,2,a</sup>

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



## ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ<sup>2</sup>

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острая боль после стоматологических операций	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг <sup>b</sup>

на правах рекламы

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

<sup>a</sup>Препарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток<sup>2</sup>.

## 1 РАЗ В СУТКИ

# Аркоксия®

(эторикокиб, MSD)

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

### Ключевая информация по безопасности для препарата АРКОКСИА®

**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, кровотечение любой локализации; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность выраженная печеночная и/или почечная недостаточность, активное заболевание печени; прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ИБС; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст. при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты; антиагреганты; пероральные глюкокортикостероиды; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

У пациентов с печеночной недостаточностью рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** наиболее часто эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение "печеночных" трансаминаз.

### Литература:

1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in acute 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. Инструкция по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, [www.merck.com](http://www.merck.com).

**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.  
MUSC-1015771-0055,02.2014

Эффективная  
фармакотерапия. 10/2014  
Ревматология, травматология  
и ортопедия. № 1

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

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

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор направления**

«Ревматология, травматология и ортопедия»

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

**Редакционный совет направления**

«Ревматология, травматология и ортопедия»

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА,

Р.М. БАЛАБАНОВА, Б.С. БЕЛОВ,

В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ,

И.С. ДЫДЫКИНА, И.А. ЗБОРОВСКАЯ,

Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, Е.Г. ЗОТКИН,

Д.Е. КАРАТЕЕВ, О.М. ЛЕСНЯК,

Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,

Н.В. ЯРЫГИН

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

А. КОЧЕТКОВА (farmeffective@webmed.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Корректоры Л. КОРОЛЕВА, Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж 8000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

**Авторы, присылающие статьи для публикации,**

**должны быть ознакомлены с инструкциями**

**для авторов и публичным авторским договором.**

**Информация размещена на сайте [www.eftj.ru](http://www.eftj.ru)**

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

# Содержание

## Клинические исследования

- И.З. ГАЙДУКОВА, А.П. РЕБРОВ  
Эффективность и безопасность различных режимов назначения эторикоксиба у пациентов с аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит 4
- Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, А.Р. ЗАКИРОВА, Т.О. СКИПЕНКО, Д.А. ИСМАИЛОВ, Ф.С. АУДЕ  
Опыт применения ривароксабана для профилактики венозных тромбозов и эмболий при артроскопической пластике передней крестообразной связки 12

## Клиническая эффективность

- О.М. ЛЕСНЯК  
Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных 16

## Обзор

- И.М. МАРУСЕНКО  
Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения артритов на амбулаторном этапе 24

## Медицинский форум

- V* Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета  
Сателлитный симпозиум компаний «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн»  
Нерешенные задачи в лечении остеопороза. Ключевые факторы успеха 30

**Editor-in-chief**

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

**Executive editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

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

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

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

**Scientific editor for**

**Rheumatology, traumatology & orthopaedics**

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

**Editorial Council**

**Rheumatology, traumatology & orthopaedics**

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

V.V. BADOKIN, R.M. BALABANOVA,

B.S. BELOV, N.V. CHICHASOVA,

L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,

D.Ye. KARATEYEV, O.M. LESNYAK,

N.V. TOROPTSOVA, V.I. VASILYEV,

N.V. YARYGIN, N.V. ZAGORODNY,

I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

**General manager**

A. SINICHKIN

**Advertising manager**

A. KOCHETKOVA

farmeffective@webmed.ru

# Contents

## Clinical studies

- I.Z. GAYDUKOVA, A.P. REBROV  
Comparison of efficacy and safety of different etoricoxib regimens  
in axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis 4
- N.V. ZAGORODNY, A.R. ZAKIROVA, T.O. SKIPENKO, D.A. ISMAILOV,  
E.S. AUDE  
Rivaroxaban for the prevention of venous thrombosis and embolism  
in patients after arthroscopic 12

## Clinical efficacy

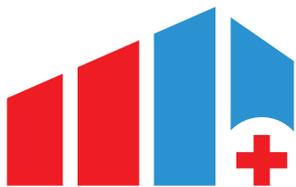
- O.M. LESNYAK  
Efficacy and safety of alphacalcidol for treatment of osteoporosis  
and fractures prevention: a review of current data 16

## Review

- I.M. MARUSENKO  
Selection of non-steroid anti-inflammatory drugs for treatment of arthritis  
in outpatient practice 24

## Medical forum

- V All-Russian Congress on Osteoporosis and Other Metabolic Bone Diseases  
Satellite Symposium sponsored by Amgen and GlaxoSmithKline*  
Unsolved topics in therapy of osteoporosis. Key success factors 30



# ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА  
29–30 МАЯ 2014 г.

И III СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ  
ПО РАЗВИТИЮ НЕПРЕРЫВНОГО  
МЕДИЦИНСКОГО  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ

МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ



Департамент здравоохранения  
города Москвы



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ  
ПАЛАТА



АССОЦИАЦИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ  
ОБЩЕСТВ  
ПО КАЧЕСТВУ

при участии



Всемирная организация  
здравоохранения

## ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Руководители федеральных  
и региональных органов управле-  
ния здравоохранением

Главные врачи и заместители  
главных врачей медицинских ор-  
ганизаций

Руководители территориальных  
фондов обязательного медицин-  
ского страхования и страховых  
медицинских организаций

Руководители компаний – произво-  
дителей лекарственных средств,  
медицинских изделий и оборудо-  
вания

Руководители медицинских про-  
фессиональных и пациентских  
объединений

## ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Технологии эффективного управления  
медицинской организацией. Инновации  
в организации медицинской помощи в  
первичном звене

Оптимизация структуры коечного фон-  
да и повышение эффективности рабо-  
ты стационаров

Оценка эффективности деятельности  
медицинских организаций и труда ме-  
дицинского персонала

Непрерывное медицинское образова-  
ние – основа качества и безопасности  
медицинской деятельности. Реализа-  
ция пилотного проекта Минздрава РФ

Тарифная политика в здравоохране-  
нии. Перевод медицинских работников  
на эффективный контракт

Безопасность пациентов и стандарты  
аккредитации в медицинских органи-  
зациях

Практический опыт внедрения между-  
народных стандартов аккредитации  
Управление качеством медицинской  
деятельности в новых условиях

Переход на оплату стационарной по-  
мощи по клинко-статистическим  
группам



Место проведения:  
МИВЦ «Инфопространство»  
Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4

Прием тезисов и регистрация  
участников на сайте конференции:  
[www.rosmedobr.ru](http://www.rosmedobr.ru)



# Эффективность и безопасность различных режимов назначения эторикоксиба у пациентов с аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит

И.З. Гайдукова, А.П. Ребров

Адрес для переписки: Инна Зурабиевна Гайдукова, ubp1976@list.ru

Сравнивали клинико-лабораторную эффективность и безопасность различных режимов применения эторикоксиба (ЭТ) 90 мг у пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), включая анкилозирующий спондилит (АС). Пациенты с высокой степенью клинической активности аксСпА были рандомизированы на две группы: 30 больных принимали 90 мг ЭТ ежедневно (постоянный прием), десять – такую же дозу препарата от одного до трех раз в неделю (прерывистый прием). Активность СпА (индексы BASDAI, ASDAS, СОЭ, вчСРБ) оценивали исходно, на 2-й и 12-й неделе, нежелательные явления регистрировали исходно, на 2, 6 и 12-й неделе. На 2-й и 12-й неделе учитывали число пациентов, достигших ответа ASAS40. У больных, постоянно принимавших препарат, к 12-й неделе индекс BASDAI снизился с 8 (4,6; 9,8) до 4 (2,2; 6,1), ASDAS – с 3,8 (2,6; 4,6) до 2,6 (2,1; 3,2), вчСРБ – с 9,5 (5,6; 13,3) до 3,9 (1,3; 5,6) мг/л соответственно. У пациентов, принимавших препарат прерывисто, к 12-й неделе индекс BASDAI снизился с 7,6 (3,9; 9,4) до 6,0 (3,2; 8,1), ASDAS – с 3,5 (2,8; 4,7) до 3,1 (2,5; 3,6), вчСРБ – с 8,8 (5,5; 12,3) до 4,5 (2,3; 7,2) мг/л соответственно. Различия всех показателей активности до исследования и на 12-й неделе достоверны для обеих групп ( $p < 0,05$ ). На 12-й неделе ответа ASAS40 достигли 22 (73,3%) и 2 (20%) пациента из группы постоянного и прерывистого приема препарата соответственно ( $p < 0,01$  для всех). Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Как показали результаты исследования, ежедневный прием 90 мг ЭТ более эффективен при лечении аксСпА и АС, чем прерывистый.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, нестероидные противовоспалительные препараты, эторикоксиб



## Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средствами первой линии при многих воспалительных заболеваниях суставов (ревматоидном, псориатическом и подагрическом артрите) [1]. НПВП признаны едва ли не самыми употребляемыми во всем мире [1]. Нередко НПВП рассматривают и применяют как симптоматические средства для купирования боли и жара. Вместе с тем им принадлежит особая роль в лечении аксиальных спондилоартритов (аксСпА). НПВП воздействуют на метаболизм арахидоновой кислоты, изменяя тем самым активность циклооксигеназы (ЦОГ). Таким образом достигается противовоспалительный эффект. Это позволяет отнести лечение НПВП к патогенетическим видам терапии спондилоартритов (в том числе анкилозирующего спондилита (АС)) [2, 3]. Более того, уже имеются данные о способности НПВП не только подавлять воспаление в различных отделах опорно-двигательного аппарата, но и снижать прогрессирование структурных изменений в позвоночнике, замедляя рост синдесмофитов, возможно, за счет подавления активности мезенхимальных клеток-предшественников остеобластов [4–7]. Именно поэтому некоторые ученые и врачи стали рассматривать НПВП не только как симптом-модифицирующие, но и как болезнь-модифицирующие препараты при аксСпА.

Тем не менее до сих пор нет ответа на ряд важных для лечения аксСпА вопросов: как долго и в каких режимах назначать НПВП, когда отменять и возобновлять терапию? С одной стороны, учитывая персистирующий характер воспаления, больные аксСпА должны принимать НПВП длительно, а возможно, и постоянно. С другой – нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, системы гемостаза и почек [8, 9], связанные с при-

емом НПВП, ограничивают возможность продолжительного приема данных препаратов и требуют изучения различных режимов назначения НПВП для выбора оптимального с точки зрения соотношения «польза – риск» [10]. Целью настоящего исследования стало изучение клинико-лабораторных показателей эффективности и безопасности различных режимов применения эторикоксиба (ЭТ) у пациентов с аксСпА, включая АС.

## Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 40 пациентов с аксСпА в возрасте от 18 до 55 лет, находившихся на лечении в отделении ревматологии Областной клинической больницы г. Саратова в 2012 г. Пациенты включались в исследование после подписания формы информированного согласия на участие.

Все пациенты удовлетворяли критериям Международного общества специалистов по спондилоартритам (Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS) для постановки диагноза аксСпА [11]. У 24 (60%) пациентов рентгенография показала признаки двустороннего сакроилеита II стадии или одностороннего сакроилеита III–V стадии [12] и удовлетворяла модифицированным Нью-Йоркским критериям для анкилозирующего спондилита [13]. 16 (40%) пациентов имели признаки остейта по данным магнитно-резонансной томографии в отсутствие признаков сакроилеита по данным рентгенографии [14]. Все участники показали высокую степень клинической активности аксСпА – индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Батский индекс активности анкилозирующего спондилоартрита)  $\geq 4$ . В исследование включали больных, ранее не принимавших НПВП, получавших НПВП прерывисто (курсами до 14 дней) или принимавших постоянно в дозах, ниже рекомендованных для кон-

Имеются данные о способности нестероидных противовоспалительных препаратов не только подавлять воспаление в различных отделах опорно-двигательного аппарата, но и снижать прогрессирование структурных изменений в позвоночнике, замедляя рост синдесмофитов, возможно, за счет подавления активности мезенхимальных клеток-предшественников остеобластов

кретного препарата. Из исследования исключали тех, кто перенес инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга, имел неконтролируемую артериальную гипертонию, страдал сахарным диабетом, почечной или печеночной недостаточностью, а также пациентов с указанием на наличие эрозивных или язвенных изменений ЖКТ, кровотечений в анамнезе, пациентов с бронхиальной астмой или обострением других хронических заболеваний, вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией, онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, беременными.

Выбор ЭТ для настоящего исследования определен тем, что постоянный прием НПВП в течение 12 недель требовал особого внимания к состоянию ЖКТ [15–17]. Вероятность развития сердечно-сосудистых событий в обследуемой популяции мы попытались снизить путем ограничения возраста обследуемых, исключения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и высоким сердечно-сосудистым риском. С учетом указанных особенностей планируемого исследования для длительного приема нами выбран ЭТ (MSD, Аркоксиа®) как препарат с наилучшей желудочно-кишечной безопасностью, обусловленной максимальной селективностью в отношении ингибирования ЦОГ-2/ЦОГ-1 (105) [18],



Таблица. Клиническая характеристика пациентов с аксСпА на момент начала исследования

Показатель	Пациенты группы постоянного приема эторикоксиба (n = 30)	Пациенты группы прерывистого приема эторикоксиба (n = 10)
Возраст, лет	30 [24; 38]	31 [23; 42]
Длительность аксСпА, лет	3,5 ± 2,6	3,8 ± 5,5
Возраст начала заболевания, лет	21,2 ± 3,9	23,4 ± 4,6
Мужчины/женщины, абс.	21/9	7/3
АС/ранний аксСпА	18/12	6/4
Псориаз	4	1
Увеит	2	0
Энтезиты	9	2
Периферический артрит	9	2
Дактилиты	2	0

Примечание. Различия между группами статистически незначимы.

и как препарат, ранее показавший высокую эффективность в терапии АС [19].

Пациенты были рандомизированы (метод конвертов) на две группы. 30 пациентов из группы постоянного приема получали ЭТ в дозе 90 мг ежедневно, десять пациентов из группы прерывистого приема – 90 мг ЭТ один – три раза в неделю. Характеристика особенностей пациентов представлена в таблице.

Эффективность лечения оценивали на 2-й и 12-й неделе. Для этого изучали изменение индексов активности аксСпА (BASDAI [20], ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – индекс активности анкилозирующего спондилита) [21], динамику лабора-

торных показателей – скорости оседания эритроцитов (СОЭ) методом Панченкова и уровня С-реактивного белка (вчСРБ), определяемого высокочувствительным иммунофотодиметрическим методом с применением реактивов фирмы Diasis (аппарат Hitachi). Учитывали число (процент) пациентов, достигших ответа ASAS20, ASAS40 и частичной ремиссии ASAS, улучшения индекса BASDAI на 50% (BASDAI50) [22]. Удовлетворенность пациента и врача лечением оценивали с помощью индексов PASS (Patient Acceptable Symptom State – состояние приемлемых симптомов для пациента) и PhASS (Physician Acceptable Symptom State – состояние приемлемых симптомов для врача) [23, 24].

Безопасность лечения оценивали на 2, 6 и 12-й неделе путем подсчета числа НЯ, контроля общего состояния и показателей жизнедеятельности (частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, артериальное давление и др.), определения лабораторных показателей – общего анализа крови, общего анализа мочи, уровня общего билирубина и его фракций, аспарат- и аланинаминотрансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина и глюкозы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Нормальным считалось распределение при  $p > 0,05$ . Для описания нормально распределенных количественных признаков использовалось среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывались медиана, верхний и нижний квартили –  $Me$  [Q25; Q75]. Чтобы сравнить две группы с нормальным распределением количественного признака, определяли t-критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена). При изучении корреляции двух нормально распределенных количественных признаков использовали метод Пирсона, при отклонении распределения от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков метод Спирмена. Подсчитывали число (процент) пациентов, достигших того или иного ответа на терапию, с расчетом достоверно-

Коксибы включены в рекомендации первой линии для лечения анкилозирующего спондилита, поскольку обладают максимальной желудочно-кишечной безопасностью и оптимально подходят для длительного лечения относительно молодой популяции пациентов с аксиальным спондилоартритом



го интервала (ДИ) для получения окончательного результата. Достоверность разницы количественных значений внутри одной группы рассчитывали с помощью критерия Вилкоксона. Различие считалось достоверным при  $p < 0,05$  [25].

Одобрение локального этического комитета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Минздрава России получено.

## Результаты

Пациенты групп постоянного и прерывистого приема ЭТ были сопоставимы по возрасту, полу, активности аксСпА и соотношению пациентов с дорентгенографическим аксСпА и АС (см. таблицу).

Эффективность лечения в группе постоянного приема ЭТ оказалась выше. На 2-й неделе ответа ASAS20 достигли 25 (83,3%, 95% ДИ [56,6; 98,6]%) и 4 (40%, 95% ДИ [12,2; 72,8]%) пациента из групп постоянного и прерывистого приема соответственно, ответа ASAS40 – 17 (56,7%, 95% ДИ [37,4; 74,5]%) и 2 (20%, 95% ДИ [2,5; 55,6]%), частичной ремиссии ASAS – 7 (23,3%, 95% ДИ [9,9; 42,3]%) и 0 (0%, 95% ДИ [0,0; 30,8]%) пациентов соответственно (различия между группами достоверны,  $p < 0,01$  для всех). На 2-й неделе улучшение индекса BASDAI на 50% наблюдалось только у 2 (20%, 95% ДИ [2,5; 55,6]%) пациентов из группы прерывистого приема и у 11 (36,67%, 95% ДИ [19,9; 56,1]%) больных из группы постоянного приема. На 12-й неделе в группах постоянного и прерывистого приема ответа ASAS20 достигли 28 (93,3%, 95% ДИ [68,7; 99,4]%) и 4 (40%, 95% ДИ [12,2; 73,8]%) пациента, ответа ASAS40 – 22 (73,3%, 95% ДИ [49,3; 85,6]%) и 2 (20%, 95% ДИ [2,5; 55,6]%) пациента, частичной ремиссии ASAS – 7 (23,3%, 95% ДИ [9,9; 42,3]%) и 1 (10%, 95% ДИ [0,3; 44,5]%) пациент соответственно ( $p < 0,01$  для всех). Пациентов с положительным PASS в группе постоянного приема ко 2-й неделе было 11 (36,67%, 95% ДИ [19,9;

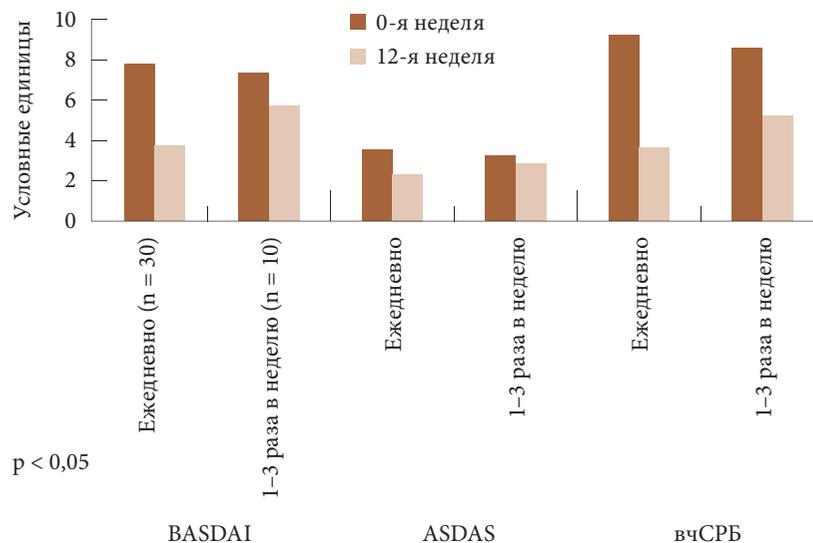
56,1]%), к 12-й неделе – 18 (60%, 95% ДИ [40,6; 77,3]%). Число больных с положительным PASS в группе прерывистого приема ко 2-й неделе составило 2 (20%, 95% ДИ [2,5; 55,6]%), к 12-й неделе – 4 (40%, 95% ДИ [12,2; 73,8]%). До начала исследования пациентов с положительным PASS в обеих группах не было.

На фоне проводимой терапии у больных отмечалось уменьшение активности аксСпА. У пациентов из группы постоянного приема ко 2-й неделе индекс BASDAI снизился с 8 [4,6; 9,8] до 5,6 [2,8; 7,6], ASDAS – с 3,8 [2,6; 4,6] до 2,9 [2,3; 3,4], вчСРБ – с 9,5 [5,6; 13,3] до 4,5 [2,3; 6,7] мг/л соответственно. В группе прерывистого приема ко 2-й неделе индекс BASDAI уменьшился с 7,6 [3,9; 9,4] до 6,3 [3,7; 9,2], ASDAS – с 3,5 [2,8; 4,7] до 3,2 [2,6; 3,66], вчСРБ – с 8,8 [5,5; 12,3] до 6,5 [3,3; 7,4] мг/л соответственно. Различия всех показателей достоверны для обеих групп ( $p < 0,05$ ). К 12-й неделе отмечено увеличение полученного эффекта – показатели активности снизились еще больше. Так, у пациентов группы постоянного приема к 12-й неделе индекс BASDAI снизился до 4 [2,2; 6,1], ASDAS – до 2,6 [2,1; 3,2],

Чем выше суммарная доза принятого нестероидного противовоспалительного препарата, тем эффективнее лечение и меньше риск прогрессирования аксиального спондилоартрита

вчСРБ – до 3,9 [1,3; 5,6] мг/л соответственно. В группе прерывистого приема к 12-й неделе индекс BASDAI уменьшился незначительно по сравнению с группой, в которой пациенты принимали ЭТ постоянно (до 6,0 [3,2; 8,1]), индекс ASDAS снизился до 3,1 [2,5; 3,6], вчСРБ – до 4,5 [2,3; 7,2] мг/л соответственно. Различия всех начальных и итоговых показателей достоверны для обеих групп ( $p < 0,05$ ). Существенной динамики значений СОЭ не отмечено. Изменения основных показателей активности представлены на рисунке.

В ходе контроля безопасности лечения зафиксировано пять НЯ: три – у пациентов с постоянным и два – у пациентов с прерывистым приемом ЭТ. НЯ были представлены изжогой, появив-



Примечание. Размерность индексов BASDAI и ASDAS дана в условных единицах, вчСРБ – мг/л.

Рисунок. Эффективность эторикоксиба в дозе 90 мг, назначаемого в разных режимах



Ежедневный прием эторикоксиба в дозе 90 мг у пациентов с аксиальным спондилоартритом, включая больных анкилозирующим спондилитом, превосходит по эффективности прерывистый режим применения препарата (три раза и менее в неделю)

шейся через семь дней постоянного приема ЭТ, купировавшейся после коррекции диеты и приема омепразола по 20 мг/сут (при эзофагогастродуоденоскопии изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлено); повышением печеночных трансаминаз в пределах двух нормальных уровней на 2-й неделе у двух пациентов группы постоянного приема (показатели нормализовались на фоне коррекции диеты); у одного пациента с прерывистым приемом – появлением транзиторной микрогематурии (при обследовании дополнительный сосуд и дистопия правой почки); у пациента с прерывистым приемом – бессонницей на фоне эмоционального перенапряжения на 12-й неделе, НЯ купировалось после седативной терапии. Ни одно НЯ не потребовало отмены препарата. Серьезные НЯ не зарегистрированы.

### Обсуждение

В настоящем исследовании показана эффективность приема ЭТ в дозе 90 мг при лечении пациентов с аксСпА. В цели настоящего исследования доказательство эффективности ЭТ при лечении АС не входило, поскольку эффективность НПВП и ЭТ, в том числе при аксСпА, была продемонстрирована в ряде контролируемых работ. Так, В. Амог и соавт. (1995) показали, что при терапии АС прием НПВП почти в четыре раза эффективнее, чем при устранении механической боли в спине

[26]. В работе D. van der Heijde и соавт. (2005) отмечено превосходство ЭТ над плацебо при АС [19]. В других исследованиях продемонстрирована эффективность ЭТ в лечении аксиального поражения, ахиллобурсита и других проявлений аксСпА [27–30]. Коксибы уже включены в рекомендации первой линии для лечения АС, поскольку обладают максимальной желудочно-кишечной безопасностью и соответственно оптимально подходят для длительного лечения относительно молодой популяции пациентов с аксСпА [22, 30, 31]. Показано, что прием ЭТ снижает число эндоскопически выявляемых дефектов слизистой оболочки ЖКТ по сравнению с другими НПВП [28]. Анализ экономической эффективности применения эторикоксиба и других НПВП показывает, что ЭТ обладает экономическим превосходством над другими препаратами группы НПВП, если учитывать стоимость лечения желудочно-кишечных осложнений [31, 32]. Вместе с тем в применении коксибов у пациентов с АС остается много белых пятен. Неизвестно, насколько данные препараты уменьшают прогрессирование структурных повреждений позвоночника, есть ли необходимость в их ежедневном приеме. В настоящем исследовании мы установили преимущество постоянного приема ЭТ в дозе 90 мг/сут у пациентов с аксСпА по сравнению с прерывистым. Прием препарата один – три раза в неделю не только ассоциировался с худшими результатами лечения, но и характеризовался более медленным наступлением терапевтического эффекта. Интересно, что при обоих режимах дозирования препарата наблюдалось нарастание положительного эффекта, о чем свидетельствовало снижение как клинических, так и лабораторных показателей активности после двух недель терапии, и увеличение числа пациентов, достигших определенных результатов лечения. В известных нам

исследованиях по эффективности НПВП при АС нарастания эффекта терапии не установлено [19, 33, 34]. Несоответствие данных, полученных нами, имеющимся данным, возможно, объясняется, во-первых, тем, что проводимые ранее исследования не включали пациентов с дорентгенографическим аксСпА. Ведь именно за счет улучшений у больных этой группы может нарастать положительный эффект лечения в целом. Во-вторых, во многих исследованиях при неэффективности НПВП пациентов переводили на лечение биологическими препаратами, не дожидаясь появления эффекта от терапии. Наши данные согласуются с результатами исследования INFAST (2014), в первой части которого показано, что у 35% пациентов с аксСпА, принимавших НПВП, развивается частичная ремиссия по критериям ASAS [35]. Более скромные результаты нашего исследования могут быть объяснены большей продолжительностью симптомов у пациентов (в INFAST участвовали с симптомами аксСпА, продолжавшимися менее трех лет). Д. Поддубным показано, что срок болезни менее трех лет – это прогностически благоприятный признак для лечения аксСпА [2, 6, 7, 8]. Частичная ремиссия у пациентов, не принимавших НПВП, сохранялась в течение 12 недель (медиана), у пациентов, принимавших НПВП, – до 26 недель [36]. Этот факт представляет несомненный интерес, поскольку в ходе настоящего исследования осталось неясным, как долго следует продолжать лечение ЭТ пациентам с частичной ремиссией. Анализ литературы позволяет сделать следующий вывод: наше исследование является первым в изучении эффективности разных режимов применения НПВП. Полученные результаты согласуются с данными проспективных когортных исследований, показывающих, что чем выше суммарная доза принятого НПВП, тем эффективнее лечение и меньше риск прогрессирования аксСпА.



Однако в указанных работах авторы принципиально учитывали среднее количество принятого пациентом препарата и не учитывали, в каком режиме и какой препарат принимали пациенты. Полученные нами данные представляются значимыми для клинической практики, хотя ввиду

малочисленности выборки для расчета соотношения польза/риск необходимы длительные исследования с включением большего числа пациентов и оценкой не только клинко-лабораторной эффективности, но и структурно-модифицирующей составляющей эффективности лечения.

### Заключение

На основании полученных данных можно сделать следующий вывод: ежедневный прием 90 мг ЭТ у пациентов с аксСпА, включая больных АС, превосходит по эффективности прерывистый режим применения препарата (три раза и менее в неделю). ☺

### Литература

1. *Каратеев А.Е.* Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против» // Современная ревматология. 2008. № 1. С. 70–77.
2. *Poddubnyy D., van der Heijde D.* Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2012. Vol. 38. № 3. P. 601–611.
3. *Barkhuizen A., Steinfeld S., Robbins J. et al.* Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* 2006. Vol. 33. № 9. P. 1805–1812.
4. *Wanders A., Heijde Dv., 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.
5. *Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al.* Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 10. P. 1616–1622.
6. *Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al.* Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. № 5. P. 1388–1398.
7. *Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al.* Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 8. P. 1369–1374.
8. *Song I.H., Poddubnyy D.A., Rudwaleit M., Sieper J.* Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 58. № 4. P. 929–938.
9. *Mallen S.R., Essex M.N., Zhang R.* Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 1359–1366.
10. *Dougados M., Gueguen A., Nakache J. et al.* Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial // *PRheumatology (Oxford).* 1999. Vol. 38. № 3. P. 235–244.
11. *Rudwaleit M., Landewé R., van der Heijde D. et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 6. P. 770–776.
12. *Bennett P.H., Burch T.A.* Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation International Congress Series 148. 1966. P. 456–457.
13. *Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A.* Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // *Arthritis Rheum.* 1984. Vol. 27. № 4. P. 361–368.
14. *Rudwaleit M., Jurik A.G., Hermann K.G. et al.* Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 10. P. 1520–1527.
15. *Lee Y.C., Chang C.H., Lin J.W. et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients // *Liver Int.* 2012. Vol. 32. № 5. P. 859–866.
16. *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.
17. *Chang C.H., Chen H.C., Lin J.W. et al.* Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011. Vol. 20. № 7. P. 763–771.
18. *Martina S.D., Vesta K.S., Ripley T.L.* Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor // *Ann. Pharmacother.* 2005. Vol. 39. № 5. P. 854–862.
19. *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.
20. *Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index // *J. Rheumatol.* 1994. Vol. 21. № 12. P. 2286–2291.
21. *Lukas C., Landewé R., Sieper J. et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 1. P. 18–24.
22. *Braun J., van den Berg R., Baraliakos X. et al.* 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management



- of ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 6. P. 896–904.
23. *Tubach F., Ravnaud P., Beaton D. et al.* Minimal clinically important improvement and patient acceptable symptom state for subjective outcome measures in rheumatic disorders // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. № 5. P. 1188–1193.
24. *Wolfe F., Michaud K., Pincus T.* A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the patient activity scale (PAS/PAS-II) // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32. № 12. P. 2410–2415.
25. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002.
26. *Amor B., Dougados M., Khan M.A.* Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1995. Vol. 21. № 1. P. 117–128.
27. *Lories R.J.* Etoricoxib and the treatment of ankylosing spondylitis // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012. Vol. 8. № 12. P. 1599–1608.
28. *Maquirriain J., Kokalj A.* Management of acute Achilles tendinopathy: effect of etoricoxib on pain control and leg stiffness // *Georgian Med. News.* 2013. № 222. P. 36–43.
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. *Patrigiani 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.
31. *Hur C., Chan A.T., Tramontano A.C., Gazelle G.S.* Coxibs versus combination NSAID and PPI therapy for chronic pain: an exploration of the risks, benefits, and costs // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40. № 6. P. 1052–1063.
32. *Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A. et al.* A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling // *Health Technol. Assess.* 2006. Vol. 10. № 38. P. 1–183.
33. *Sieper J., Klopsch T., Richter M. et al.* Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. № 3. P. 323–329.
34. *Barkhuizen A., Steinfeld S., Robbins J. et al.* Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* 2006. Vol. 3. № 9. P. 1805–1812.
35. *Sieper J., Lenaerts J., Wollenhaupt J. et al.* Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1 // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 1. P. 101–107.
36. *Sieper J., Lenaerts J., Wollenhaupt J. et al.* Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2 // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 1. P. 108–113.

### Comparison of efficacy and safety of different etoricoxib regimens in axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis

I.Z. Gaydukova, A.P. Rebrov

V.I. Razumosky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Inna Zurabievna Gaydukova, ubp1976@list.ru

*Clinical and laboratory efficacy and safety of different etoricoxib regimens were estimated in patients with axial spondyloarthritis (SpA)/ankylosing spondylitis. Patients with active SpA were randomized into 2 groups: 30 patients received etoricoxib 90 mg daily (continuous treatment group), 10 patients were treated with the same dose of etoricoxib one to three times per week (intermittent treatment group). SpA activity indexes (BASDAI, ASDAS, ESR, hsCRP) were assessed initially, in the 2 and 12 week; adverse events were recorded initially, in the week 2, 6 and 12. Number of patients with ASA40 response was registered in the 2 and 12 week. In the continuous treatment group, in the 12 week, BASDAI decreased from 8 (4.6; 9) to 4 (2.2; 6.1), ASDAS – from 3.8 (2.6; 4.6) to 2.6 (2.1; 3.2), hsCRP – from 9.5 (5.6; 13.3) to 3.9 mg/dl (1.3; 5.6). In intermittently treated patients, 12 week BASDAI decreased from 7.6 (3.9; 9.4) to 6.0 (3.2; 8.1), ASDAS – from 3.5 (2.8; 4.7) to 3.1 (2.5; 3.6), hsCRP – from 8.8 (5.5; 12.3) to 4.5 mg/dl (2.3; 7.2). In both groups, all activity parameters in the 12 week were significantly different from the initial values ( $p < 0.05$ ). In the 12 week, ASAS40 response was achieved in 22 (73.3%) and 2 (20%) patients in the continuous and intermittent treatment groups, respectively ( $p < 0,01$ ). No serious adverse effects were registered. Thus, in SpA/ankylosing spondylitis patients, daily treatment with etoricoxib 90 mg was more effective than intermittent therapy.*

**Key words:** axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, Bechterev disease, non-steroidal anti-inflammatory drugs, etoricoxib

**23-25 ИЮНЯ**

**В ПЕРИОД БЕЛЫХ НОЧЕЙ**



## **Уважаемые коллеги!**

*В июне 2013 года в Санкт-Петербурге состоялся ежегодный Всероссийский межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум», который собрал более 1000 представителей здравоохранения России.*

*От имени Организационного комитета приглашаю вас принять участие в работе Конгресса «Балтийский медицинский форум» в июне 2014 года.*

*Целью Конгресса является обсуждение стандартов оказания медицинской помощи, инноваций высокотехнологичных методов лечения, последних новостей доказательной медицины, исследований в области внутренних болезней, клинической фармакологии, радиологии. В первую очередь Конгресс будет полезен представителям различных терапевтических специальностей, фармакологам, радиологам, работающим в стационарах и поликлиниках всех регионов России.*

*Для организаторов здравоохранения будет полезным семинар, посвященный вопросам организации закупок, правоприменительной практике перехода в 2014 году на*

*федеральную контрактную систему, который проведут профессиональные юридические консультанты, сотрудники ФАС (Федеральной антимонопольной службы).*

*Мы приглашаем к участию в Конгрессе в качестве докладчиков ученых, представителей практической медицины всех регионов России.*

*Организационный комитет Конгресса принимает тезисы к публикации. По завершении работы Конгресса официальным зарегистрированным участникам будут выдаваться дипломы за подписью президента Конгресса для предоставления на аккредитацию в рамках накопительной системы.*

*Уверен, что ваше участие в Балтийском медицинском форуме даст возможность получить новые знания, поделиться своим практическим опытом и что приобретенные знания послужат во благо наших пациентов.*

**Президент Всероссийского межрегионального конгресса «Балтийский медицинский форум»**

*д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, проректор по клинической работе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный терапевт Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга*

**Мазуров Вадим Иванович**

**Место проведения:**

**конгресс-центр «Московский» гостиницы «Holiday Inn»**

**г. Санкт-Петербург, Московский проспект, 97А**

**Контакты: тел. +7 (812) 313 92 90, email: admin@baltmedforum.ru**





Российский  
университет дружбы  
народов, кафедра  
травматологии  
и ортопедии  
медицинского  
факультета

Городская  
клиническая  
больница № 31  
г. Москвы

# Опыт применения ривароксабана для профилактики венозных тромбозов и эмболий при артроскопической пластике передней крестообразной связки

Н.В. Загородний, А.Р. Закирова, Т.О. Скипенко, Д.А. Исмаилов,  
Ф.С. Ауде

Адрес для переписки: Николай Васильевич Загородний, zagorodniy51@mail.ru

*Авторы провели собственное исследование возможности и эффективности применения ривароксабана (Ксарелто) у пациентов ортопедического профиля после выполнения артроскопической пластики передней крестообразной связки. Ни в одном случае у больных, принимавших препарат, не выявлено признаков венозных тромбозов и эмболии как в период пребывания в стационаре, так и на контрольных осмотрах после выписки из стационара. Кроме того, благодаря удобству применения ривароксабана (одна таблетка один раз в сутки) пациенты сохраняли достаточно высокую приверженность терапии.*

**Ключевые слова:** артроскопия коленного сустава, пластика передней крестообразной связки, тромбопрофилактика, антикоагулянты, ривароксабан

## Введение

Развитие венозных тромбозов и эмболии (ВТЭ) остается серьезной проблемой в области травматологии и ортопедии [1]. В многочисленных зарубежных клинических исследованиях убедительно показано, что первичная профилактика развития ВТЭ высокоэффективна и существенно снижает частоту тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [2, 3].

Использование антикоагулянтов позволяет снизить частоту данных осложнений в десятки раз [4, 5, 6]. У пациентов с дополни-



тельными факторами риска развития ВТЭ тромбозы глубоких вен могут осложнять послеоперационный период даже при таком малоинвазивном вмешательстве, как артроскопия коленного сустава [7, 8].

В настоящее время достаточно изучено применение ривароксабана (Ксарелто) для профилактики ТГВ и ТЭЛА у больных травматологического и ортопедического профиля [9–12]. Нас заинтересовала возможность и эффективность применения данного препарата у таких пациентов после выполнения артроскопической пластики передней крестообразной связки (ПКС) свободным аутотрансплантатом из сухожилий подколенных сгибателей – *musculus semitendinosus* и *m. gracilis*.

Интерес к ривароксабану (Ксарелто) продиктован рядом его преимуществ перед известными инъекционными формами антикоагулянтов:

- таблетированной формой выпуска, что исключает необходимость дополнительных инъекций, особенно в домашних условиях после выписки пациента из стационара;
- удобством приема – одна таблетка (10 мг) один раз в сутки;
- отсутствием необходимости в текущем контроле параметров коагуляции крови;
- непосредственным воздействием на Ха-фактор, играющий ведущую роль в процессе свертывания крови (ингибирование Ха-фактора предотвращает превращение протромбина в тромбин, что предупреждает формирование сгустков крови);
- высокой безопасностью и хорошей переносимостью, что крайне важно в профилактике тромбозов после выписки пациента из стационара;
- отсутствием в ходе клинических исследований доказательств нарушения функции печени лекарственного генеза, ассоциированного с применением препарата.

### Материал и методы исследования

С ноября 2012 по декабрь 2013 г. в ортопедическом отделении городской клинической больницы № 31 г. Москвы были выполнены 124 операции по артроскопической пластике ПКС по поводу ее травматического повреждения (частичного или полного разрыва). Репрезентативную группу составили 90 пациентов, которые впоследствии были разделены поровну на две группы (25 мужчин и 20 женщин в каждой группе).

Возраст пациентов варьировал от 18 до 54 лет. Средний возраст – 32 года. Преобладали пациенты с последствиями спортивной травмы (горные лыжи, футбол, различные виды боевых искусств, мотокросс). Подавляющее большинство (76%) – больные с травмой левого коленного сустава. Свыше 50% прооперированных пациентов помимо разрыва ПКС имели повреждения менисков, чаще заднего рога медиального мениска. Данным пациентам последовательно выполняли резекцию или шов мениска и пластику ПКС. Во всех случаях после поочередного формирования бедренного и большеберцового канала проведение и последующая фиксация предварительно подготовленного свободного аутотрансплантата выполнялись при помощи фиксаторов фирмы Arthrex.

В обеих исследуемых группах операции проводили под субарахноидальной анестезией в условиях временной ишемии нижней конечности с использованием пневматического турникета, установленного на область верхней трети бедра на время операции (в среднем 1–1,5 часа).

После артроскопического вмешательства все пациенты получали комплексную терапию анальгетиками, антибактериальными и нестероидными противовоспалительными препаратами. Учитывая временную послеоперационную иммобилизацию прооперированной нижней конечности (ортез-тутор – до трех недель), а также ограничение осевой нагрузки

Применение антикоагулянта Ксарелто в ортопедической практике улучшает приверженность пациентов лечению на амбулаторном этапе, что очень важно для эффективной профилактики венозных тромбозов и эмболии

(ходьба при помощи костылей – до четырех недель), особое внимание мы уделяли профилактике послеоперационных тромбоэмболических осложнений. С данной целью абсолютно всем пациентам проводили антикоагулянтную терапию и рекомендовали эластичное бинтование обеих ног или ношение компрессионного белья в течение 14 суток после операции.

В первой клинической группе профилактику ВТЭ проводили с применением эноксапарина (Клексан) 4000 анти-Ха МО/0,4 мл эквивалентно эноксапарину натрия 40 мг один раз в сутки подкожно, во второй группе – с применением ривароксабана (Ксарелто) перорально в дозе 10 мг один раз в сутки (со дня операции до снятия швов, то есть в течение 14 суток).

В среднем в стационаре пациенты находились два-три дня после операции, после чего их выписывали на амбулаторное лечение с подробными рекомендациями обязательной профилактики ВТЭ до 14 суток после хирургического вмешательства в каждой группе соответствующими препаратами. Первичный контрольный осмотр пациентов осуществлялся на 14-е сутки после операции: снимали послеоперационные швы, контролировали общее состояние пациентов, особое внимание уделяли локальному статусу. Обязательно выясняли реальные сроки профилактики ВТЭ в амбулаторных условиях. Повторные осмотры проводили через один и три месяца, а также через шесть месяцев с выполнением контрольных рентгенограмм и МРТ.



## Результаты и их обсуждение

Все пациенты были предупреждены о риске и возможном неблагоприятном исходе развития ВТЭ как во время нахождения в стационаре, так и после выписки. Тем не менее результаты контрольных осмотров продемонстрировали, что в первой клинической группе реальную профилактику ВТЭ продолжили лишь 12 пациентов, преимуще-

ственно женщины. Это лишь 26% от общего количества пациентов в данной группе. Иначе обстояло дело во второй группе: благодаря удобству приема препарата из 45 больных профилактику ВТЭ продолжили 42 пациента – 93%.

Ни в одном случае у больных, принимавших ривароксабан (Ксарелто), не выявлено признаков ВТЭ как за время пре-

бывания в стационаре, так и на контрольных осмотрах.

## Выводы

Наше наблюдение позволяет сделать вывод, что использование антикоагулянта Ксарелто в ортопедической практике улучшает приверженность пациентов лечению на амбулаторном этапе, что очень важно для эффективной профилактики ВТЭ. ☺

## Литература

1. Божкова С.А. Особенности выбора антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов и эмболий после крупных ортопедических операций: взгляд клинического фармаколога // Травматология и ортопедия России. 2011. № 1 (59). С. 138–143.
2. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. 2004. Vol. 126. Suppl. 3. P. 338S–400S.
3. Camporese G., Bernardi E., Prandoni P. et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 149. № 2. P. 73–82.
4. Flanigan D., Muchow R., Orwin J., Graf B. Arthroscopy on anticoagulated patients. Paper presented at: Arthroscopy Association of North America Annual Meeting, Vancouver, British Columbia, Canada. 2005.
5. Ilahi O.A., Reddy J., Ahmad I. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a meta-analysis // Arthroscopy. 2005. Vol. 21. № 6. P. 727–730.
6. Meltis G.B., Reynolds S.R. Incidence of thromboembolism after knee arthroscopy. Paper presented at: American Academy of Orthopaedic Surgeons 2009 Annual Meeting, Las Vegas, Nevada. 2009.
7. Samama C.M., Ravaud P., Parent F. et al. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study // J. Thromb. Haemost. 2007. Vol. 5. № 12. P. 2360–2367.
8. Warwick D., Friedman R.J., Agnelli G. et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry // J. Bone Joint. Surg. Br. 2007. Vol. 89. № 6. P. 799–807.
9. 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.
10. 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.
11. 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. 2776–2786.
12. Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9676. P. 1673–1680.

## Rivaroxaban for the prevention of venous thrombosis and embolism in patients after arthroscopic

N.V. Zagorodny, A.R. Zakirova, T.O. Skipenko, D.A. Ismailov, F.S. Aude

Peoples' Friendship University of Russia, Traumatology and Orthopedics Department of the Medical Faculty  
City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow City

Contact person: Nikolay Vasilyevich Zagorodny, zagorodny51@mail.ru

*Practicability and efficacy of thrombosis prevention with rivaroxaban (Xarelto) was studied in orthopedic patients after arthroscopic reconstruction of anterior cruciate ligament. None of the treated patients demonstrated symptoms of venous thrombosis or embolism during in-hospital stay or after discharge. Moreover, therapy with rivaroxaban was characterized by good patient adherence due to usability of the drug form.*

**Key words:** knee arthroscopy, anterior cruciate ligament reconstruction, thrombosis prevention, anticoagulants, rivaroxaban



ВСЕМ  
ЧИТАТЕЛЯМ  
**СКИДКА  
10%\***  
VIP-код:  
AS2259HMT

# 2<sup>ой</sup> МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЕ – ВОСТОЧНАЯ ЕВРОПА

**31 МАЯ – 1 ИЮНЯ 2014**

Центр Международной Торговли  
Москва, Россия

Информация и регистрация:  
[www.amwc-russia.com](http://www.amwc-russia.com)



СИНХРОННЫЙ  
ПЕРЕВОД

\*условия и ограничения

**VIP СКИДКА - 10%**  
 Код скидки: AS2259HMT\*

## 2<sup>ой</sup> МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЕ – ВОСТОЧНАЯ ЕВРОПА

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ И ХИРУРГИЯ, ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И АНТИВОЗРАСТНАЯ МЕДИЦИНА

**МОСКВА, РОССИЯ**  
 31 МАЯ – 1 ИЮНЯ 2014 г.,  
 ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ

[WWW.EUROMEDICOM.COM](http://WWW.EUROMEDICOM.COM)
[WWW.AMWC-RUSSIA.COM](http://WWW.AMWC-RUSSIA.COM)

**НОВАЯ  
ПРОГРАММА**



Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург

# Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных

О.М. Лесняк

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

*С возрастом не только ухудшается состояние костной ткани, но и увеличивается риск падений. Для профилактики и лечения остеопороза необходимо применять синтетические аналоги витамина D<sub>3</sub> – кальцитриол и альфакальцидол. Использование данных препаратов позволяет миновать ключевой этап активации витамина D<sub>3</sub> – 1-альфа-гидроксилирование в почках. Это особенно важно при лечении больных старше 45 лет и тех, у кого имеются хронические заболевания почек. Эффективность и безопасность указанных препаратов в моно- и комбинированной терапии подтверждены результатами многочисленных исследований.*

**Ключевые слова:** остеопороз, перелом, альфакальцидол, минеральная плотность кости, гиперкальциемия

Остеопороз – распространенное хроническое заболевание, характеризующееся снижением массы кости и ухудшением ее качества, что приводит к повышенной хрупкости костей и переломам при небольших травмах. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России,

остеопороз и ассоциированные с ним переломы представляют серьезную проблему для здравоохранения страны. Так, самый тяжелый остеопоротический перелом – перелом проксимального отдела бедренной кости в течение года развивается у двух россиян из 1000 в возрасте 50 лет и старше. Согласно прогнозу, к 2035 г.

его частота может возрасти на 136% у мужчин и на 143% у женщин [1].

Поскольку с возрастом ухудшается состояние костной ткани и соответственно увеличивается риск падений [2], подход к лечению остеопороза должен быть комплексным и включать помимо медикаментозного лечения, направленного на повышение минеральной плотности (МПК) и качества кости, разнообразные способы предупреждения падений. Имеющиеся в арсенале клинициста современные средства лечения остеопороза, такие как антирезорбенты и анаболики, не влияют на риск падений. Именно поэтому неотъемлемой частью профилактики и лечения остеопороза должно стать применение витамина D<sub>3</sub>, который будет сопровождать любой препарат патогенетического действия [3].

Витамин D<sub>3</sub> (колекальциферол) синтезируется в коже под действием UVB-лучей либо поступает с пищей. Время его циркуляции в крови ограничено: он достаточ-



но быстро поступает в жировую ткань или печень, где может продолжительное время находиться в неактивной форме. Для превращения в активную субстанцию колекальциферол должен пройти два этапа гидроксилирования – 25-гидроксилирование в печени, 1-альфа-гидроксилирование ферментом CYP27B1 в почках. Конечным продуктом метаболизма является активная форма витамина D – 1-альфа,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) – стероидный гормон, играющий ключевую роль в кальциевом гомеостазе. Он стимулирует абсорбцию кальция стенками кишечника и костную резорбцию, после чего кальций выходит в кровеносное русло в ответ на гипокальциемию.

### Активные метаболиты

Повышенный интерес к метаболизму витамина D<sub>3</sub> и понимание его роли в состоянии костной ткани и других систем способствовали появлению за последние десятилетия значительного количества пролекарств, являющихся синтетическими аналогами витамина D<sub>3</sub> и требующих одного этапа гидроксилирования, чтобы стать биологически активными. Обычно в клинической практике применяются кальцитриол и альфакальцидол. Использование этих препаратов позволяет миновать второй этап активации витамина D<sub>3</sub> – 1-альфа-гидроксилирование в почках, что особенно важно при лечении больных старше 45 лет и тех, кто страдает хроническими заболеваниями почек, у кого до внедрения в практику этих препаратов развивалась почечная остеодистрофия, вызванная нарушением метаболизма витамина D<sub>3</sub>. Оба препарата повышают абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике и реабсорбцию кальция в почках, улучшая тем самым МПК. Это предопределило использование активных метаболитов для лечения заболеваний костной ткани, не связанных с нарушением функции почек, в частности

первичного и вторичного остеопороза.

### Сравнительный анализ кальцитриола и альфакальцидола

Суммарная оценка эффективности активных метаболитов витамина D представлена в систематических обзорах Кохрановской библиотеки и в нескольких мета-анализах. Если в первых исследованиях сравнивали действие активных метаболитов с действием плацебо или кальция, то в последнее время эффективность активных метаболитов и нативного витамина D. Прием активных метаболитов витамина D снижал риск позвоночных переломов в два раза, а применение в течение трех лет снижало риск периферических переломов, кроме перелома проксимального отдела бедра [4]. В связи с этим часто при проведении метаанализов исследования обоих метаболитов объединяют.

Кальцитриол – синтетический препарат, по сути идентичный самому активному метаболиту витамина D – 1,25-дигидрохолекальциферолу. В 2010 г. опубликован систематический обзор 23 исследований использования кальцитриола для лечения остеопороза и предупреждения переломов [5]. Как показали результаты исследований, препарат эффективно снижает уровень паратгормона (ПТГ), маркеров костной резорбции (NTX) и повышает концентрацию маркеров костеобразования (остеокальцина). Для достижения этих эффектов достаточно четырех недель приема кальцитриола. Авторы обзора отмечают недостаточное количество исследований, посвященных влиянию приема препарата на увеличение костной массы и снижение риска переломов. Большинство работ проведено с участием незначительного числа пациентов и продолжалось от одного года до трех лет. Тем не менее в 11 исследованиях из 19 было продемонстрировано повышение МПК на 1–3% в год, а в пяти публикациях

из десяти удалось показать влияние кальцитриола на снижение риска переломов. Интересно, что комбинированный прием алендроната и кальцитриола и заместительная гормональная терапия с кальцитриолом были эффективнее монотерапии любым из этих препаратов.

Широкому применению кальцитриола в клинической практике мешает высокий риск развития гиперкальциемии (до 40%). Препарат связывается с рецепторами 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в кишечнике сразу после приема, происходит быстрая абсорбция кальция, а следовательно, повышается риск острой гиперкальциемии. Последняя обычно наблюдается, если кальцитриол принимается два раза в сутки. В то же время при интермиттирующем режиме (три дня подряд в неделю или один раз в неделю) гиперкальциемия отмечается реже [5].

Альфакальцидол – синтетический аналог кальцитриола, отличающийся от последнего только отсутствием гидроксильной группы в положении 25. Фармакологическое действие альфакальцидола обусловлено его трансформацией в кальцитриол. В отличие от кальцитриола альфакальцидол в кишечнике находится в неактивной форме и становится активным только после биотрансформации в печени или непосредственно в костях. Это приводит к более низким концентрациям 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, чем при приеме кальцидола. Поскольку альфакальцидол дольше задерживается в костях, он ассоциируется с меньшим риском гиперкальциемии, следовательно, препарат безопаснее кальцитриола. Этим и определяется более широкое его использование в клинической практике. Альфакальцидол дозозависимо подавляет костную резорбцию (независимо от подавления секреции ПТГ), стимулирует костеобразование, повышает МПК, механическую прочность кости с особенно выраженным эффектом на кортикальную кость. Наиболее широко в терапии ис-

Ревматология



пользуется лекарственный препарат Альфа Д<sub>3</sub>-Тева®, международный и российский опыт применения которого позволяет рекомендовать его для профилактики и лечения различных форм остеопороза, а также для профилактики падений и переломов [7–12, 14, 15, 21]. Для лечения остеопороза препарат назначается по 0,5–1 мкг/сут, продолжительность приема определяется индивидуально, но не менее трех месяцев [7–12, 14, 15, 20, 21].

### Монотерапия альфакальцидолом

В настоящее время опубликованы результаты исследований монотерапии альфакальцидолом и его комбинации с другими препаратами, свидетельствующие об эффективности препарата при различных клинических сценариях. Были продемонстрированы преимущества альфакальцидола по сравнению с нативным витамином D в отношении повышения МПК у женщин с постменопаузальным остеопорозом. В исследовании участвовали 148 женщин в постменопаузе продолжительностью не менее пяти лет с переломом хотя бы одного позвонка или Т-критерием < -2,5 стандартного отклонения. При этом причины вторичного остеопороза были исключены. Пациентки не должны были ранее принимать препараты для лечения данного заболевания. Обязательным условием включения в исследование был нормаль-

ный уровень витамина D в сыворотке крови пациенток. Основная группа получала 1 мкг альфакальцидола, контрольная – 880 МЕ нативного витамина D в сочетании с 1000 мг кальция. Исследование продолжалось 18 месяцев. Но уже через 12 месяцев в основной группе наблюдался лучший прирост МПК в позвоночнике (2,33% против 0,70%,  $p=0,018$ ). К 18-му месяцу увеличение МПК в группе, применявшей альфакальцидол, продолжилось (до 2,87%), тогда как в группе, применявшей нативный витамин D, дальнейшего увеличения показателя не наблюдалось ( $p=0,005$ ). Несмотря на то что переломы не были первичной конечной точкой данного исследования, результаты показали снижение риска новых переломов у пациенток основной группы (7,1% против 11,9%). Количество побочных эффектов в группах было одинаковым. Средняя концентрация кальция через 18 месяцев увеличилась у пациенток основной группы, однако держалась в пределах нормы и статистически значимо не отличалась от таковой у пациенток контрольной группы [6].

J.D. Ringe и соавт. (2013) в течение двух лет проводили проспективное наблюдательное исследование монотерапии альфакальцидолом в лечении остеопороза у мужчин [7]. К сожалению, это не было рандомизированным исследованием. Более того, исследуемые группы больных существенно отличались клинически. Группу альфакальцидола (1 мкг/сут + 500 мг кальция) составили пациенты, перенесшие переломы позвонков, а группу нативного витамина D (1000 МЕ вместе с 1000 мг кальция) – пациенты без переломов позвонков. Всего в исследовании приняли участие 214 пациентов. Лучшая динамика МПК в области позвоночника и бедра выявлена у тех, кто принимал альфакальцидол. В этой же группе за период наблюдения отмечалось меньше позвоночных и периферических переломов и существенно меньше падений (18 против 38,  $p=0,041$ ). Преимущество альфакальцидола

было связано с большим снижением риска внепозвоночных переломов у больных с клиренсом креатинина < 60 мл/мин ( $p=0,0019$ ). Разницы в числе побочных эффектов между группами альфакальцидола и нативного витамина D у мужчин не отмечено.

### Применение альфакальцидола в комбинированной терапии

В клинической практике активные метаболиты витамина D назначаются при заболеваниях, в комплексной терапии которых используются глюкокортикостероиды (ГКС) (диффузных заболеваниях соединительной ткани, бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях кишечника), а также в случае трансплантации органов. Проблемам комбинированной терапии посвящено достаточно много клинических испытаний. В метаанализе 54 клинических исследований (в 21 изучалось влияние активных метаболитов витамина D на МПК позвоночника, в 12 – на уменьшение риска переломов) показано положительное влияние активных метаболитов витамина D на увеличение МПК позвоночника при длительном приеме ГКС по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием [8]. В то же время по эффективности активные метаболиты витамина D уступали бисфосфонатам, в частности алендронату (ES -1,71; -0,36) [9]. Аналогичные данные получены при изучении влияния активных метаболитов витамина D на риск позвоночных переломов при ГКС-остеопорозе: показано снижение их риска в 1,8 раза по сравнению с приемом плацебо, нативного витамина D и/или кальция, однако по отношению к бисфосфонатам эффективность активных метаболитов витамина D была ниже [9].

У пациентов, которые в течение трех лет принимали ГКС в дозе 8 мг/сут и более и в последующие три года альфакальцидол, по сравнению с пациентами, принимавшими нативный витамин D (обе группы дополнитель-

В клинической практике активные метаболиты витамина D назначаются при заболеваниях, в комплексной терапии которых используются глюкокортикостероиды (диффузных заболеваниях соединительной ткани, бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях кишечника), а также в случае трансплантации органов



# Альфа D<sub>3</sub> Тева®

## ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ\* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный витамин D<sub>3</sub>, содержащийся в лекарственном препарате Альфа D<sub>3</sub>-Тева®, способен бороться с остеопорозом и избавлять от его последствий.

Если исполнилось 45, не медлите — запустите процесс омоложения костей и мышц уже сегодня!



Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией.

\*Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения эластичности костной ткани, увеличения утраченной мышечной силы, улучшения функционирования нервно-мышечного аппарата.

Альфа D<sub>3</sub>-Тева (альфакальцитрол) выпускается в желатиновых капсулах: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30. Рег. номер: АСР-007813/10, ПТ №012070/01. Компания-производитель: СОО «Тева», 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36.

**TEVA**

Мы делаем  
здоровье  
доступным



Активные метаболиты витамина D, прежде всего альфакальцидол, должны занять свою нишу в лечении различных форм остеопороза у пожилых людей, а также в комбинированной терапии с бисфосфонатами либо в терапии, продолженной после длительного приема бисфосфонатов, во время лекарственных каникул

но принимали 500 мг кальция), значительно повышалась МПК в позвоночнике и шейке бедра. За три года приема альфакальцидола снизилось количество переломов, в том числе позвоночных. По частоте возникновения побочных эффектов, включая гиперкальциемию, группы не различались [10]. Поскольку активные метаболиты витамина D продемонстрировали клиническую эффективность, не превышавшую таковую бисфосфонатов, особый интерес представляет анализ применения комбинированной терапии альфакальцидола и алендроната. В ходе исследования ААС (Alfacalcidol Alendronate combined – комбинированная терапия алендронатом и альфакальцидом) [11] оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии у больных с постменопаузальным и мужским остеопорозом. Участники были разделены на три группы по 30 пациентов. Первая группа получала 70 мг алендроната один раз в неделю и 1 мкг альфакальцидола + 500 мг кальция ежедневно, вторая – 70 мг алендроната + 1000 МЕ нативного витамина D один раз в неделю и 1000 мг кальция один раз в день, третья – только 1 мкг альфакальцидола + 500 мг кальция один раз в день. Во всех группах отмечался прирост МПК в позвоночнике и бедре. В группе,

принимавшей алендронат и альфакальцидол, результат оказался существенно лучше, чем в группе комбинированного приема алендроната и нативного витамина D. Статистически значимые различия были зарегистрированы уже через 12 месяцев. Аналогичный результат имел место и по частоте падений и переломов (позвоночных и внепозвоночных), но статистически значимых различий не было, что можно объяснить немногочисленными группами.

В 2011 г. группа немецких исследователей во главе с D. Felsenberg [12] опубликовала результаты изучения аддитивного влияния альфакальцидола на МПК и прочность кости при лечении алендронатом пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Авторы использовали количественную компьютерную томографию, чтобы оценить состояние и прочность кортикальной и трабекулярной кости. В рандомизированном исследовании участвовали 279 женщин с постменопаузальным остеопорозом или остеопенией в возрасте  $\geq 65$  лет (средний возраст  $73,6 \pm 4,7$  года) с нарушениями в тестах на равновесие. Дополнительным критерием включения в исследование стало минимум одно падение за последние пять лет. Все больные получали 70 мг алендроната еженедельно и 500 мг кальция ежедневно. Кроме того, основная группа дополнительно принимала ежедневно 1 мкг альфакальцидола, контрольная – плацебо. Динамику оценивали каждые три месяца на протяжении трех лет с использованием DXA (Dual-energy X-ray Absorbtiometry – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) и аппарата pQST (ХСТ2000 Stratec). Кроме того, изучали биохимические показатели костного обмена и обмена витамина D.

DXA показала в обеих группах увеличение МПК в позвоночнике, но в группе комбинированной терапии алендроната и альфакаль-

цидола МПК с 12-го месяца лечения была выше. Существенной динамики МПК в области бедра по результатам DXA не отмечено ни в одной группе. Периферическая компьютерная томография продемонстрировала рост объемной МПК в предплечье за три года лечения. Однако изменения произошли только в кортикальной, но не в трабекулярной кости. Напротив, в большеберцовой кости зарегистрирован прирост МПК и трабекулярной, и кортикальной.

В группе комбинированной терапии наблюдалась положительная динамика показателей кальциевого гомеостаза: за 12 месяцев снизился уровень ПТГ, после чего данные стабилизировались и оставались неизменными. Также за 24 месяца повысился уровень кальция в плазме крови (показатель при этом оставался в пределах нормы). В группе плацебо к 36-му месяцу отмечались рост ПТГ и снижение кальция. Уровень кальция у незначительного числа пациентов в период наблюдения приближался к верхней границе нормы. К концу третьего года лечения у одной пациентки из основной группы развилась гиперкальциемия (2,77 нмоль/л), у шести уровень кальция был ниже нормы. Авторы сделали вывод, что гиперкальциемия при лечении альфакальцидом не представляет клинической проблемы, если препарат добавляется к бисфосфонатам.

Другой не менее интересный аспект использования активных метаболитов витамина D – их роль в терапии остеопороза после завершения длительного приема бисфосфонатов – во время так называемых лекарственных каникул. В последние годы появились рекомендации о возможности прекращения приема бисфосфонатов у части пациентов после трех – пяти лет применения [13]. J.D. Ringe и E. Schacht [14] сравнили эффективность нативного витамина D и альфакальцидола в терапии после длительного ле-



чения бисфосфонатами. Первая группа (пациентки с постменопаузальным остеопорозом) ежедневно получала 800 МЕ нативного витамина D и 1200 мг кальция, вторая – 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция. Авторы констатировали существенный прирост МПК позвоночника при лечении альфакальцидолом. Данный эффект отсутствовал при приеме нативного витамина D ( $p < 0,02$ ). В области бедра у пациенток группы альфакальцидола отмечен незначительный прирост МПК, тогда как у принимавших нативный витамин D этот показатель снизился. Следовательно, альфакальцидол не только стабилизировал МПК по окончании приема бисфосфонатов, но и способствовал ее увеличению. Важно также, что исследователи зарегистрировали существенно меньше падений у больных, принимавших альфакальцидол. Побочные эффекты отмечались с одинаковой частотой в обеих группах. Гиперкальциемия наблюдалась у трех пациенток из группы альфакальцидола (ни у одной пациентки из группы нативного витамина D), гиперкальциурия – у четырех пациенток против одной из контрольной группы. Ряд исследований и метаанализов был посвящен оценке влияния активных метаболитов витамина D на снижение риска падений. Метаанализ 2008 г., посвященный сравнению эффективности активных метаболитов и нативного витамина D в отношении снижения риска падений, показал достоверное преимущество использования активных метаболитов (альфакальцидола и кальцитриола) [15]. Этот факт объясняется геномными и негеномными механизмами, в частности их влиянием на регуляцию метаболизма кальция в мышцах, дифференцировку поперечно-полосатых мышц, ин-

дукцию синтеза фактора роста нервных клеток. При этом прослеживалась четкая связь с уровнем креатинина у пациентов: при клиренсе креатинина менее 65 мл/мин уменьшалось число пациентов, подверженных падениям (снижение относительного риска составило 74%,  $p = 0,019$ ), и падений (снижение относительного риска 71%,  $p = 0,028$ ). У больных с клиренсом креатинина более 65 мл/мин такой зависимости не наблюдалось [16].

В недавней публикации S. Ito и соавт. (2014) [21], основанной на ретроспективном анализе пациентов с остеопорозом, было продемонстрировано положительное влияние альфакальцидола на увеличение мышечной массы у пациентов со сниженной мышечной массой. В группе, не получавшей подобного лечения, такой эффект отсутствовал.

Как следует из приведенных результатов рандомизированных исследований, безопасность длительного приема альфакальцидола в различных группах пациентов была сопоставима с таковой нативного витамина D, включая частоту гиперкальциемии.

### Безопасность длительного применения альфакальцидола

Одно из многочисленных аналитических исследований безопасности длительного применения альфакальцидола было проведено в Японии. В нем участвовало 13 550 больных остеопорозом, принимавших альфакальцидол в дозе 0,5–1,0 мкг/сут в течение шести лет и более. Суммарная частота развития побочных эффектов составила 1,1%, гиперкальциемии – 0,22%. Повышение общего азота крови наблюдалось у 0,15% больных. Случаев формирования мочекаменной болезни не отмечено [17]. Кохрановский обзор [18], включавший 45 ран-

домизированных исследований, показал, что относительный риск гиперкальциемии у пациентов, принимавших витамин D или его аналоги (в сочетании с кальцием или без него), – 2,35%. При приеме кальцитриола риск гиперкальциемии был самым высоким (4,41%).

### Заключение

Активные метаболиты витамина D продемонстрировали клиническую эффективность у пациентов с первичным и вторичным остеопорозом (в первую очередь глюкокортикоидным) в отношении прироста МПК и снижения риска переломов и падений. Это связано с разнонаправленным действием препаратов данной группы на костную и мышечную ткань. Эти препараты обладают также аддитивным эффектом при лечении бисфосфонатами. На фоне хорошего профиля безопасности альфакальцидол по сравнению с кальцитриолом обладает дополнительным преимуществом – при его применении реже развивается гиперкальциемия.

Альфакальцидол и кальцитриол в качестве препаратов монотерапии внесены в Европейские клинические рекомендации по лечению ГКС-остеопороза с уровнем доказательности А в отношении МПК позвоночника и бедра [19]. Оба препарата официально рекомендованы в Японии для лечения любой формы остеопороза с уровнем доказательности В в отношении как МПК, так и позвоночных и внепозвоночных переломов [20]. Активные метаболиты витамина D, прежде всего альфакальцидол, должны занять свою нишу в лечении различных форм остеопороза, а также в комбинированной терапии с бисфосфонатами либо в терапии, продолженной после длительного приема бисфосфонатов, во время лекарственных каникул. ☺

### Литература

1. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Arch. Osteoporos. 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 67–73.
2. Karlsson M.K., Magnusson H., von Schewelow T., Rosengren B.E. Prevention of falls in the elderly – a review // Osteoporos. Int. 2013. Vol. 24. № 6. P. 747–762.



3. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9588. P. 657–666.
4. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2. CD000227.
5. Peppone L.J., Hebl S., Purnell J.Q. et al. The efficacy of calcitriol therapy in the management of bone loss and fractures: a qualitative review // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 7. P. 1133–1149.
6. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis // *Rheumatol. Int.* 2006. Vol. 26. № 5. P. 445–453.
7. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients // *Rheumatol. Int.* 2013. Vol. 33. № 3. P. 637–643.
8. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. et al. 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.
9. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Lems W.F. et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 7. P. 675–684.
10. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Rheumatol. Int.* 2004. Vol. 24. № 2. P. 63–70.
11. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E., Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) // *Rheumatol. Int.* 2007. Vol. 27. № 5. C. 425–434.
12. Felsenberg D., Bock O., Börst H. et al. Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2011. Vol. 11. № 1. C. 34–45.
13. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V. et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 22. P. 2051–2053.
14. Ringe J.D., Schacht E. Natürliches Vitamin D oder Alfacalcidol als Folgebehandlung langjähriger Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausaler Osteoporose // *Osteology*. 2012. Vol. 21. P. 83–87.
15. Richey F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // *Calcif. Tissue Int.* 2008. Vol. 82. № 2. P. 102–107.
16. Dukas L., Schacht E., Mazor Z., Stähelin H.B. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 198–203.
17. Orimo H. Clinical Application of 1 $\alpha$ (OH) D3 in Japan // *Akt. Rheumatol.* 1994. Suppl. 19. P. 27–30.
18. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2. CD000227.
19. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 9. P. 2257–2276.
20. Orimo H., Nakamura T., Hosoi T. et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis – executive summary // *Arch. Osteoporos.* 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 3–20.
21. Ito S., Harada A., Kasai T. et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: an investigation using a patient database // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2014. Vol. 14. № 1. P. 122–128.

## Efficacy and safety of alfacalcidol for treatment of osteoporosis and fractures prevention: a review of current data

O.M. Lesnyak

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

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

Ageing is associated with worsening of bone health and increased risk of falls. Synthetic vitamin D analogs (calcitriol and alfacalcidol) are recommended for the prevention and treatment of osteoporosis. Use of vitamin D analogs leaves out key step of vitamin D<sub>3</sub> activation – renal 1-alpha-hydroxylation. This fact is of particular importance in patients aged 45 years or those with chronic kidney disease. Numerous clinical studies have demonstrated efficacy and safety of vitamin D analogs used alone or in combination with other drugs.

**Key words:** osteoporosis, fracture, alfacalcidol, bone mineral density, hypercalcemia



# XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва



## К Конгрессу выйдет в свет XV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)

Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, срок регистрации которых истек.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Издание не спонсируется производителями ЛС и фирмами, реализующими ЛС.

**По вопросам приобретения обращаться по адресу:**

**109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»**

**Тел./факс: +7(499) 267-50-04**

**E-mail: [stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru)**

**Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте [www.medlife.ru](http://www.medlife.ru)**

# Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения артритов на амбулаторном этапе

И.М. Марусенко

Адрес для переписки: Ирина Михайловна Марусенко, imarusenko@yandex.ru

*В статье обсуждаются подходы к рациональному выбору нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в амбулаторной практике. Изложены современные подходы по прогнозированию НПВП-гастропатии, а также ориентиры по оценке факторов риска данного осложнения для практикующего врача. Особое внимание уделено нимесулиду как наиболее часто назначаемому в российской практике. Представлены данные собственного анализа по выбору НПВП для лечения пациентов с артритом в поликлиниках.*

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, циклооксигеназа-2, нимесулид, факторы риска НПВП-гастропатии

## **НПВП как наиболее часто назначаемые средства**

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – класс лекарственных средств,

применяемых практически во всех разделах медицины. НПВП характеризуются уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропони-

жающих и антитромботических свойств.

По анальгетической активности современные НПВП существенно превосходят простые анальгетики (ацетаминофен), а некоторые НПВП при парентеральном введении (кетопрофен, декскетопрофен) сопоставимы даже с центральными анальгетиками (трамаолом) и опиоидами. В настоящее время с увеличением числа пациентов с хроническим болевым синдромом потребность в назначении НПВП в клинической практике неуклонно возрастает.

Высокая эффективность НПВП не только хорошо известна из клинического опыта врачей и пациентов, но и подтверждена в многочисленных контролируемых исследованиях, соответствующих стандартам доказательной меди-



цины. По данным опроса среди врачей общей практики, ревматологов и пациентов в нескольких странах Западной Европы, НПВП назначают более 80% врачей. По некоторым оценкам, каждый год в мире выписывается более 60 млн рецептов только на «неаспиринные» НПВП. Однако реальное число пациентов, принимающих эти препараты, значительно выше за счет безрецептурных лекарственных форм. В целом каждый третий житель планеты использует НПВП, причем у лиц пожилого возраста с серьезными сопутствующими заболеваниями потребность в НПВП возрастает [1–5].

### **НПВП: применение с позиций доказательной медицины**

Практикующий врач должен адекватно подбирать НПВП в конкретной ситуации (купирование острого и хронического болевого синдрома, подавление воспаления и лихорадки, лечение артритов и других заболеваний). Рациональный выбор НПВП предполагает учет основных свойств препарата – преобладание анальгетической или противовоспалительной активности, а также возможное негативное воздействие (риск развития НПВП-гастропатии и декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний). НПВП высокоэффективны и хорошо переносятся только в том случае, когда их применяют правильно. Использование НПВП без учета их фармакологических свойств и индивидуальных особенностей пациента может не только оказаться неэффективным, но и привести к развитию опасных, угрожающих жизни осложнений. Риск появления осложнений у лиц, регулярно принимающих НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в четыре раза и составляет примерно 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Наиболее уязвимой категорией пациентов являются лица пожилого и старческого возраста, которые страдают разнообразными сопутствующими заболеваниями и вынуждены принимать боль-

шое количество лекарственных средств, увеличивающих риск развития побочных эффектов НПВП [1, 2, 6–10].

Даже кратковременный прием НПВП в низких дозах способен привести к развитию побочных реакций, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Поэтому любой врач при назначении НПВП должен правильно оценивать риск возникновения НПВП-гастропатии – прогнозируемой и предотвращаемой патологии.

Подавляющее большинство угрожающих жизни осложнений со стороны ЖКТ возникает у лиц, имеющих факторы риска. Своевременный учет таких факторов и применение адекватных мер профилактики позволяют свести вероятность развития НПВП-гастропатии к минимуму. К сожалению, в нашей стране большинство врачей основным фактором риска считают наличие язвенного анамнеза, вследствие чего роль других не менее значимых факторов риска недооценивается [1, 6, 11, 12].

В 2001 г. были опубликованы итоги согласительного совещания экспертов на острове Сардиния (Италия), посвященного применению НПВП с позиций доказательной медицины. Положения этого совещания позволяют четко планировать профилактические меры при приеме НПВП [13, 14].

Сардинская согласительная конференция утвердила два положения, обладающие максимальной степенью достоверности:

- всем больным, у которых ранее подтверждена осложненная пептическая язва, при приеме НПВП необходимо назначать профилактическое лечение;
- всем больным с двумя факторами риска, иными, чем пептическая язва в анамнезе, в случае если они принимают неселективные НПВП, необходимо назначать профилактическое лечение.

Профилактическое лечение может быть целесообразно и при наличии одного фактора риска.

Практикующий врач должен адекватно подбирать НПВП в конкретной ситуации (купирование острого и хронического болевого синдрома, подавление воспаления и лихорадки, лечение артритов и других заболеваний). Рациональный выбор НПВП предполагает учет основных свойств препарата – преобладание анальгетической или противовоспалительной активности, а также возможное негативное воздействие (риск развития НПВП-гастропатии и декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний)

В качестве факторов риска развития НПВП-гастропатии эксперты назвали:

- язвенную болезнь и ее осложнения в анамнезе;
- возраст старше 60 лет;
- высокие дозы НПВП;
- одновременный прием антикоагулянтов;
- одновременный прием глюкокортикостероидов;
- выбранный НПВП;
- сердечно-сосудистые заболевания.

Одновременное применение НПВП и аспирина в качестве дезагреганта обычно имеет место у пациентов старше 60 лет, которые в силу возраста сразу попадают в группу риска. Высокая частота развития НПВП-гастропатии и желудочно-кишечных кровотечений у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми лицами, как правило, объясняется возрастным уменьшением эндогенного синтеза простагландинов. Доказано, что в пожилом возрасте непосредственно страдают защитные механизмы слизистой оболочки: снижаются кровотоки, синтез муцина и секреция бикарбонатов [6, 8, 11, 12, 15].



Пациентам из группы высокого риска лучше избегать приема НПВП. Если же противовоспалительная терапия необходима, ее следует назначать с максимальной осторожностью и выбирать НПВП с преимущественным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) или селективные НПВП с одновременной профилактикой НПВП-гастропатии. Пациентам, которые могут быть отнесены к группе умеренного риска, можно рекомендовать НПВП с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 или селективные ингибиторы ЦОГ-2, при необходимости неселективные НПВП вместе с профилактикой. Лицам без факторов риска мероприятия по профилактике НПВП-гастропатии обычно не требуются, в том числе при назначении неселективных НПВП [1, 11, 12].

Основными препаратами для профилактики и лечения НПВП-гастропатий признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП). В ходе многочисленных рандомизированных исследований доказано: ИПП высокоэффективны в стандартной дозе и в отличие от мизопростола редко вызывают побочные эффекты. В исследовании «случай – контроль» было проанализировано более 8 тыс. историй болезни для оценки снижения частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ, подтвержденных при эндоскопии, на фоне терапии НПВП, ацетилсалициловой кислотой, антиагрегантами и антикоагулянтами. Для предупреждения побочных эффектов пациентам назначали ИПП, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы, антациды. ИПП оказались лучшими препаратами для профилактики кровотечений: относительный риск в группе принимавших неселективные НПВП составил 0,13, в группе низких доз аспирина – 0,32, в группе клопидогрела – 0,19 [2, 3, 11, 12].

### **Нимесулид – НПВП с преимущественным ингибированием ЦОГ-2**

Представитель НПВП с преимущественным ингибированием

ЦОГ-2 – нимесулид впервые появился на фармацевтическом рынке Италии в 1985 г. В этой стране он до сих пор остается самым популярным рецептурным НПВП. В России нимесулид также считается одним из наиболее популярных НПВП: в 2007 г. было продано более 13 млн упаковок. Нимесулид – один из первых НПВП, продемонстрировавших более высокую избирательность в отношении ЦОГ-2. В многочисленных исследованиях *in vitro* и *ex vivo* показано, что нимесулид примерно в 5–20 раз более селек-

тивнее ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. Нимесулид представляет 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанид. При приеме внутрь препарат очень быстро и практически полностью абсорбируется независимо от приема пищи, связывается с альбумином на 99%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,22–2,75 часа при приеме 100 мг. Обладая слабыми кислотными свойствами, молекула нимесулида в отличие от других молекул НПВП, являющихся сильными кислотами, обладает низким потенциалом для контактного повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Однако это свойство позволяет препарату легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме

крови. Выведение нимесулида происходит как с мочой, так и с калом. Среди присутствующих на российском рынке НПВП с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 нимесулид обладает наименьшим периодом полувыведения – 1,8–4,7 часа [1, 2, 5, 16–18]. Нимесулид хорошо переносится больными и редко вызывает серьезные побочные эффекты, требующие отмены препарата. По результатам ряда исследований, частота побочных эффектов на фоне приема нимесулида досто-

Обладая слабыми кислотными свойствами, молекула нимесулида в отличие от других молекул нестероидных противовоспалительных препаратов, являющихся сильными кислотами, обладает низким потенциалом для контактного повреждения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем это свойство позволяет препарату легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме крови

тивно ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1.

Нимесулид представляет 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанид. При приеме внутрь препарат очень быстро и практически полностью абсорбируется независимо от приема пищи, связывается с альбумином на 99%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,22–2,75 часа при приеме 100 мг. Обладая слабыми кислотными свойствами, молекула нимесулида в отличие от других молекул НПВП, являющихся сильными кислотами, обладает низким потенциалом для контактного повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Однако это свойство позволяет препарату легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плаз-

верно не отличается от плацебо или ниже, чем на фоне приема других НПВП. Например, относительный риск развития желудочно-кишечного кровотечения в популяционном исследовании по типу «случай – контроль» для нимесулида составил 3,2, тогда как для диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7, рофекоксиба – 7,2. Недостаточно изученным остается вопрос о риске сердечно-сосудистых событий на фоне приема нимесулида. Вероятно, он не выше, чем при использовании других НПВП. В единственном популяционном исследовании относительный риск развития инфаркта миокарда при приеме нимесулида не превышал суммарного показателя для всех НПВП, однако это значение было несколько выше по сравнению с диклофенаком, мелоксикамом и целекоксибом.



И наконец, открытым остается вопрос о клинической значимости возможной гепатотоксичности нимесулида. Гепатотоксические реакции при использовании НПВП – достаточно редкая патология (примерно один эпизод на 10 тыс. больных). Их значимость несопоставима с частотой опасных осложнений со стороны ЖКТ. Министерство здравоохранения Ирландии 15 мая 2007 г. издало распоряжение, запрещающее использование препаратов, содержащих нимесулид, на территории страны. Официальным обоснованием стали данные о гепатотоксичности нимесулида. Данный вопрос был рассмотрен ЕМЕА (European Medicines Agency – Агентство по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской фармакопее). Согласно заключению ЕМЕА в настоящее время нет достаточных оснований для прекращения использования нимесулида. Тем не менее было решено ограничить применение препарата в странах Европы курсом не более 15 дней в дозе, не превышающей 200 мг/сут.

Необходимо отметить, что этот вопрос поднимается не в первый раз. В 2003 г. медицинские контролируемые органы ряда европейских стран, первой из которых была Финляндия, заявили о приостановке продаж нимесулида вследствие появившихся сообщений о серьезных нежелательных эффектах со стороны печени. Однако впоследствии ЕМЕА, тщательно рассмотрев вопрос о профиле безопасности нимесулида, пришло к выводу, что гепатотоксичность этого препарата не выше, чем других НПВП, и определило возможность продолжения его использования в странах Евросоюза. В России за все время применения нимесулида не было описано ни одного серьезного осложнения со стороны печени.

На популяционном уровне печальное первенство среди лекарственных средств, повышающих риск развития тяжелых осложнений со стороны печени, прежде всего по

числу летальных исходов, принадлежит парацетамолу. В ходе исследования, проведенного в нескольких медицинских центрах США, было показано, что из 662 эпизодов острой печеночной недостаточности, наблюдавшихся за период с 1998 по 2003 г., 275 (42%) были связаны с приемом парацетамола. 74 (27%) больных умерли от данного осложнения, а 23 (8%) перенесли пересадку печени [1, 3–5, 12, 16].

### **НПВП в терапии пациентов с суставной патологией**

В настоящее время Министерство здравоохранения РФ рекомендует для лечения ревматоидного артрита и серонегативных спондилоартритов ацеклофенак, диклофенак, мелоксикам, кетопрофен, целекоксиб и нимесулид. Нами проведен анализ выбора НПВП на амбулаторном этапе среди 52 больных, поступивших в ревматологическое отделение ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова». Для анализа были отобраны пациенты, получавшие НПВП не менее трех месяцев, – 34 (65%) женщины и 18 (35%) мужчин (средний возраст 54 года). У исследуемых пациентов ревматологическая патология была представлена следующими заболеваниями: ревматоидный артрит – 24 (46%) больных, остеоартроз – 12 (23%), анкилозирующий спондилоартрит – 11 (21%), подагра – 4 (5%), псориатический артрит – 3 (4%).

На этапе предшествующего амбулаторного лечения для купирования симптомов артрита врачом поликлиники были выбраны нимесулид у 21 (40%) больного, диклофенак (в основном отечественного производства, включая ретардные формы) – у 19 (36,5%), кеторолак – у 7 (13,5%), индометацин – у 2 (3,8%), целекоксиб – у 1 (1,9%), ибупрофен – у 1 (1,9%). Соответственно лидирующие позиции заняли нимесулид и диклофенак.

Факторы риска НПВП-гастропатии, выявленные у 31 (59,6%) пациента: возраст старше

65 лет – 7 больных, прием аспирина в качестве антиагреганта – 12, сочетанный прием НПВП – 4, прием НПВП в высоких дозах – 5, неосложненная язвенная болезнь в анамнезе – 9 больных. Следует отметить, что на амбулаторном этапе у большинства больных с наличием факторов риска проводилась профилактика НПВП-гастропатии с использованием ИПП омепразола у 15 (48,4%) пациентов. Из-за наличия фактора риска НПВП-гастропатии врач поликлиники выбрал избирательные в отношении ЦОГ-2 НПВП для 13 (42%) больных. Препаратом выбора был только нимесулид. При длительном приеме НПВП симптомы диспепсии отмечались у 15 (29%) больных.

В условиях ревматологического отделения всем исследуемым пациентам выполнялась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): в 100% случаев описана картина хронического гастрита, у каждого третьего больного в фазе обострения. Классическая эндоскопическая картина НПВП-гастропатии выявлена только у 3 пациентов. Кроме того, у всех больных, получавших кеторолак, при ФГДС выявлено

# NB

### **Нимесил®: показания к применению**

- Острый болевой синдром
  - ✓ боль в спине, пояснице
  - ✓ болевой синдром в костно-мышечной системе
  - ✓ ушибы, растяжения связок и вывихи суставов
  - ✓ тенденит
  - ✓ бурситы
  - ✓ зубная боль
- Симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом
- Первичная альгодисменорея

обострение хронического гастрита, наличие эрозивных дефектов слизистой ЖКТ вне зависимости от приема ИПП.

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности в проведении терапии НПВП на амбулаторном этапе у пациентов с суставной патологией.

1. Наиболее часто назначаемыми при артритах НПВП в амбулатор-

ной практике были нимесулид и диклофенак.

2. Факторы риска развития НПВП-гастропатии отмечались у 59,6% больных. При наличии таких факторов врачи амбулаторного звена в 42% случаев назначали НПВП с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 – нимесулид. Профилактика с использованием ИПП проводилась у 48,4% пациентов.

3. При длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов симптомы диспепсии отмечены в 29% случаев.

4. У всех пациентов, принимающих НПВП не менее трех месяцев, выявлены изменения при ФГДС, которые врач-эндоскопист описывал как хронический гастрит, при этом у каждого третьего в фазе обострения. ☺

## Литература

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. М.: Анко, 2000.
3. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века // РМЖ. 2003. Т. 11. № 7. С. 375–378.
4. Brune K., Hinz B. The discovery and development of antiinflammatory drugs // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. № 8. P. 2391–2399.
5. Rainsford K.D. Anti-inflammatory drugs in the 21<sup>st</sup> century // Subcell. Biochem. 2007. Vol. 42. P. 3–27.
6. Каратеев А.Е. Возможность использования НПВП у больных с ЖКТ и сердечно-сосудистыми факторами риска // РМЖ. 2009. Т. 17. № 7. С. 495–503.
7. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2: вопросов больше, чем ответов // РМЖ. 2005. Т. 13. № 7. С. 383–391.
8. Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. № 5. P. 490–496.
9. Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9651. P. 1756–1764.
10. Solomon D., Avorn J., Sturmer T. et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk // Arthritis. Rheum. 2006. Vol. 54. № 5. P. 1378–1389.
11. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // РМЖ. 2006. № 15. С. 1073–1078.
12. Brune K. Safety of anti-inflammatory treatment: new ways of thinking // Rheumatology. 2004. Vol. 43. Suppl. 1. P. 16–20.
13. Brooks J., Warburton R., Beales I.L.P. Prevention of Upper Gastrointestinal Haemorrhage // Ther. Adv. Chronic. Dis. 2013. Vol. 4. № 5. P. 206–222.
14. Lanos A. A review of the gastrointestinal safety data gastroenterologist's perspective // Rheumatology. 2010. Vol. 49. Suppl. 2. P. 3–10.
15. Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C.M. Current use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction // Pharmacotherapy. 2005. Vol. 25. № 4. P. 503–510.
16. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида (нимесил) у больных подагрическим артритом // Клиническая медицина. 2004. Т. 82. № 12. С. 49–54.
17. Елисеев М.С. Нимесулид: основные механизмы действия и безопасность // РМЖ. 2008. № 24. С. 1630–1633.
18. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide // Clin. Pharmacokinet. 1998. Vol. 35. № 4. P. 247–274.

## Selection of non-steroid anti-inflammatory drugs for treatment of arthritis in outpatient practice

I.M. Marusenko

Petrozavodsk State University

Contact person: Irina Mikhaylovna Marusenko, imarusenko@yandex.ru

*A rationale for selecting non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) in outpatient practice is discussed. Modern approaches for prognosing NSAID gastropathy as well as assessing its risk factors to for a practicing physician are outlined. Special attention is paid to nimesulide which is frequently prescribed in Russia. Additionally, data of personal analysis on selection of NSAID to treat patients with arthritis in polyclinic are discussed.*

**Key words:** non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAID gastropathy, cyclooxygenase-2, nimesulide, risk factors for NSAID gastropathy

# нимесулид **Нимесил**<sup>®</sup>



## Точность попадания в цель!<sup>2</sup>

- Гранулированная форма – более быстрый результат<sup>1,\*</sup>
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие<sup>2,3</sup>
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ<sup>4</sup>

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther 1986; 118 (3): 177–182.

2. Rainsford KD. Inflammofarmacology 14 (2006): 120–137.

3. Bianchi M, Brogini M. Drugs 2003; 63 Suppl. 1: 37–46.

4. Laporte JF et al. Drug Safety 2004; 27 (6): 411–420.

\* по сравнению с таблеточной формой

**Сокращенная информация по применению препарата НИМЕСИЛ<sup>®</sup>.** Показания к применению: Лечение острых болей (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза с болевым синдромом; альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Побочные действия: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к нимесулиду или к одному из компонентов препарата; гиперергические реакции связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; гепатотоксические реакции на нимесулид; одновременный прием лекарственных средств с потенциальной гепатотоксичностью; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе; наличие в анамнезе цереброваскулярных кровотечений или других кровотечений, сопровождающихся кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; подтвержденная гипертония; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; дети в возрасте до 12 лет; беременность и период лактации; алкоголизм, наркозависимость. **С осторожностью:** тяжелые формы артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, сердечная недостаточность, ИБС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, клиренс креатинина менее 60 мл/мин., инфекции вызванной *Helicobacter pylori*; пожилой возраст; длительное предшествующее использование НПВП; тяжелые соматические заболевания. Способ применения и дозы: Нимесил<sup>®</sup> принимают внутрь, по 1 пакетику (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная длительность лечения нимесулидом составляет 15 дней. Отпускается по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 09.12.2009).

ООО «Берлин-Хем/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

пип.mod, утверждено в печать 31.01.14



# Нерешенные задачи в лечении остеопороза. Ключевые факторы успеха

*Побочные эффекты и низкая приверженность длительному лечению – основные причины неэффективности противоостеопоротической терапии. В связи с этим огромный интерес вызвало обсуждение основных свойств, антирезорбтивных эффектов, клинического применения, а также доказательной базы эффективности и безопасности инновационного препарата Пролиа (деносумаб), которое состоялось в рамках V Всероссийского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (Москва, 18 ноября 2013 г.).*



Профессор  
Дж. Билезикян

**О**стеопороз – заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности кости и предрасполагающее к повышенному риску переломов. Профессор Колумбийского университета (США) Джон БИЛЕЗИКЯН (John BILEZIKIAN) посвятил свой доклад анализу эффективности препарата деносумаб (Пролиа) в предотвращении риска остеопоротических переломов за счет улучшения качества

## Ключевые факторы успеха в лечении остеопороза. Двойное действие деносумаба на кортикальную и трабекулярную костную ткань

кортикальной и трабекулярной костной ткани. «Благодаря научным открытиям в области ремоделирования кости мы очень быстро смогли получить инновационные препараты с уникальным механизмом действия, ярким представителем которых является препарат деносумаб», – отметил докладчик.

Кортикальная костная ткань составляет около 80% общей массы скелета. Количественное распределение кортикальной и трабекулярной костной ткани варьирует в зависимости от участка скелета. Так, кортикальная кость преобладает в диафизах длинных трубчатых костей. Даже позвонки, преимущественно представленные трабекулярной костью, содержат значительную часть кортикальной костной ткани. В ходе многочисленных исследований была установлена значимая корреляция

между истончением кортикальной кости и риском переломов. Именно поэтому терапевтическая цель должна состоять в увеличении кортикальной и трабекулярной костной массы.

Костное ремоделирование зависит от активности остеокластов, разрушающих кальцинированный костный матрикс, и остеобластов, синтезирующих новое основное вещество кости. Ключевая роль в развитии остеопороза принадлежит цитокиновой системе RANK/RANKL/OPG (Receptor activator of nuclear factor kappa-B – рецептор активатора ядерного фактора каппа-В, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – лиганд RANK, osteoprotegerin – остеопротегерин). RANKL, соединяясь с RANK, запускает процесс дифференцировки активного остеокласта. Активный остеокласт формирует кислую среду,



## Сателлитный симпозиум компаний «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн»

выделяет катепсин К – фермент, способствующий расщеплению белка. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, ремоделировании и деградации хряща. Он способен разрушить самую крепкую костную ткань в организме. OPG, связывая RANKL, останавливает миграцию остеокластов. В результате запускается процесс синтеза костного матрикса. Доказано, что лиганд RANK – один из самых мощных стимуляторов резорбции костной ткани, способствующий снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), ее объема и прочности, а OPG – своеобразная антирезорбтивная молекула<sup>1</sup>. Нарушение соотношения RANKL/OPG может привести к ускоренной потере костной массы.

Деносумаб является полностью человеческим моноклональным антителом к лиганду RANK, он способен контролировать систему RANKL/RANK. Это изотип иммуноглобулина G<sub>2</sub> с высокой аффинностью и специфичностью к RANKL, который подобно OPG предотвращает доступ лиганда RANK к его рецептору, контролируя активацию и выживаемость остеокласта. Связывая RANKL подобно OPG, деносумаб предотвращает взаимодействие между RANK и RANKL, снижает дифференцировку, активность и жизнеспособность остеокласта, подавляя костную резорбцию. Будучи биологическим препаратом, деносумаб не накапливается в костной ткани. Средний период полувыведения – 34 дня.

Эффективность препарата деносумаб (Пролиа) в отношении снижения риска переломов доказана в ходе исследований. В настоящее

время имеются данные исследований III фазы, посвященных оценке эффективности препарата у женщин в постменопаузальном периоде.

В базовом международном плацебоконтролируемом исследовании III фазы FREEDOM (The fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months – оценка снижения частоты переломов при применении деносумаба каждые 6 месяцев у больных остеопорозом) участвовали 7868 женщин с постменопаузальным остеопорозом (средний возраст 72,3 года). 23% женщин имели переломы позвонков до начала исследования. Пациентки были в равном соотношении распределены на 2 группы: группу плацебо и группу деносумаба (60 мг каждые 6 месяцев в течение 3 лет)<sup>2</sup>. В целом за 3 года применения деносумаба снизился относительный риск вертебральных переломов на 68%, невертебральных – на 20%, переломов бедренной кости – на 40% по сравнению с группой плацебо (рис. 1). Снижение частоты переломов также было отмечено в группах с повышенным риском переломов.

«Деносумаб прекрасно работает и у пациентов с более высоким риском переломов, и у пациентов с более низким риском. Таким образом, мы получили высокоэффективный препарат универсального действия», – отметил профессор Д. Билезилян.

В июне 2010 г. препарат деносумаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения пациентов с высоким риском пе-

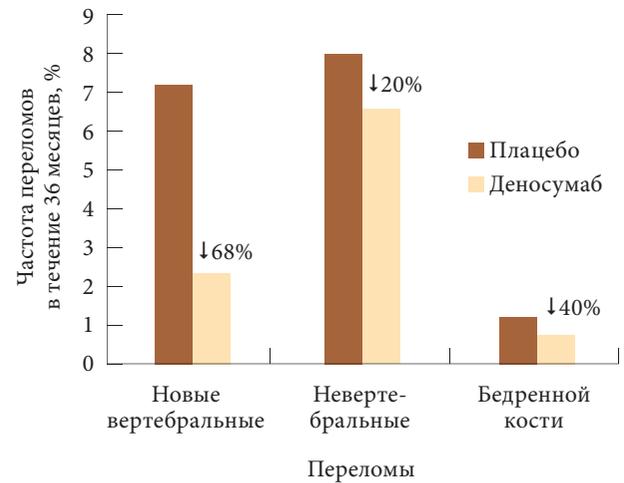


Рис. 1. Снижение относительного риска любых переломов на фоне приема деносумаба

реломов, множественными низкоэнергетическими переломами, а также пациентов, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективной или непереносимой.

На сегодняшний день имеются данные об эффективности и безопасности длительного непрерывного применения деносумаба в течение 8 лет (расширенная фаза исследования FREEDOM). Эти данные демонстрируют продолжающийся на фоне применения препарата прирост МПКТ позвоночника (+18,5%) и бедра (+8,2%) по сравнению с плацебо. Достоверное повышение МПКТ в дистальном отделе лучевой кости свидетельствовало о влиянии деносумаба на кортикальную кость, что не отмечалось ранее при лечении другими антиостеопоротическими препаратами<sup>3,4</sup>. Деносумаб, ингибируя RANKL, подавляет формирование и активность остеокластов без связывания с костным матриксом, поэтому у деносумаба воздейст-

<sup>1</sup> Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation // Nature. 2003. Vol. 423. № 6937. P. 337–342.

<sup>2</sup> Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 8. P. 756–765.

<sup>3</sup> Cummings S.R., McClung M.R., Christiansen C. et al. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial // J. Bone Min. Res. 2008. Suppl. 23. S80.

<sup>4</sup> McClung M.R., Lewiecki E.M., Cohen S.B. et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 8. P. 821–831.



## V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

вие на кортикальную кость более выражено, чем у бисфосфонатов. Результаты сравнительного многоцентрового двойного слепого исследования с активным контролем по оценке влияния деносумаба и алендроната на микроархитектонику костной ткани продемонстрировали, что лечение деносумабом приводит к более выраженному повышению МПКТ. Эффективность деносумаба в отношении уменьшения порозности трабекулярной и кортикальной костной ткани изначально была показана в исследованиях у животных. В дальнейшем эффективность препарата была подтверждена в исследовании с участием женщин в постменопаузе: прием деносумаба в отличие от алендроната способствовал снижению порозности кортикальной костной ткани<sup>5-7</sup>. Опубликованные в октябре 2013 г. результаты исследования R.M. Zebaze и соавт. продемонстрировали благоприятное воздействие деносумаба на снижение кортикальной порозности бедренной кости<sup>8</sup>. Доказано, что деносумаб значимо и прогрессивно по сравнению с плацебо увеличивает массу кортикальной кости ( $p < 0,0001$ ) в проксимальном отделе бедренной кости, причем изменения именно в этом отделе обычно приводят к переломам шейки бедра<sup>9</sup>.

«Деносумаб благодаря снижению кортикальной порозности прогрессивно и значимо увеличивает кортикальную массу проксимального отдела бедренной кости, увеличивает минеральную плотность кортикальной и трабе-

кулярной кости», – констатировал профессор Д. Билезикян.

В ходе исследований FREEDOM, STAND (The study of transitioning from Alendronate to Denosumab – исследование перехода с алендроната на деносумаб), DEFEND (The Denosumab Fortifies Bone Density – повышение плотности кости под действием деносумаба), DECIDE (The determining

в отношении побочных эффектов, в том числе со стороны кожных покровов. Данные исследования DEFEND подтвердили, что деносумаб не накапливается в костной ткани и имеет обратимый эффект после отмены.

«Благодаря исследованию DEFEND мы узнали, что деносумаб повышает МПКТ в сценарии раннего постменопаузального синдрома.

Результаты исследования DEFEND показали, что деносумаб повышает МПКТ в сценарии раннего постменопаузального синдрома. В исследовании DECIDE терапия деносумабом характеризовалась более выраженным повышением МПКТ бедра по сравнению с алендронатом. В исследовании STAND при переводе пациентов с алендроната на деносумаб наблюдался более активный рост МПКТ

efficacy: comparison of initiating Denosumab versus Alendronate – определение эффективности: сравнение начальной терапии деносумабом и алендронатом) изучалась не только эффективность, но и безопасность терапии деносумабом<sup>10</sup>. Анализ развития возможных нежелательных явлений (НЯ) в первые 3 года исследования FREEDOM сначала показал более высокую частоту кожных реакций в группе деносумаба по сравнению с группой плацебо. Однако спустя 6 лет, в период расширенной фазы исследования FREEDOM, анализ НЯ показал отсутствие статистически достоверных различий между группами

В исследовании DECIDE было показано, что терапия деносумабом характеризуется более выраженным повышением МПКТ бедра по сравнению с алендронатом. В исследовании STAND у пациентов, которых переводили с алендроната на деносумаб, наблюдался более активный рост МПКТ на фоне деносумаба по сравнению с теми, кто продолжал принимать алендронат. Этот эффективный, безопасный и удобный в использовании препарат занимает особое место в схеме лечения у женщин в постменопаузальном периоде с высоким риском переломов», – подчеркнул профессор Д. Билезикян, завершая выступление.

<sup>5</sup> Seeman E., Delmas P.D., Hanley D.A. et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 8. P. 1886–1894.

<sup>6</sup> Seeman E. et al. Change in cortical porosity after denosumab or alendronate in postmenopausal women by HRpQCT. ASBMR. 2011.

<sup>7</sup> Genant H.K., Engelke K., Hanley D.A. et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density // Bone. 2010. Vol. 47. № 1. P. 131–139.

<sup>8</sup> Zebaze R.M., Libanaty C., McClung M.R. et al. Denosumab reduces hip cortical porosity in women with osteoporosis. ASBMR, Baltimore, MD, October 2013.

<sup>9</sup> Poole K. et al. Denosumab treatment is associated with progressive improvements in cortical mass and thickness throughout the hip. ASBMR abstracts, 2012.

<sup>10</sup> Roman-Gonzales A., Ackerman K.E. Pharmacotherapy of bone loss in postmenopausal women: focus on Denosumab // Clin. Med. 2009. Vol. 1. P. 1131–1143.



Сателлитный симпозиум компаний «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн»

**Результаты клинических исследований и опыт длительного применения деносумаба (Пролиа)**

Заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, д.м.н., профессор Людмила Яковлевна РОЖИНСКАЯ более детально остановилась на анализе результатов трех исследований эффективности и безопасности деносумаба.

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование III фазы DEFEND относится к профилактическому исследованию, поскольку в нем приняли участие 322 здоровые женщины в постменопаузе, но с низкой костной массой (значения T-критерия поясничных позвонков от -1,0 до -2,5). Пациентки в равном соотношении были рандомизированы в группу терапии деносумабом 60 мг 1 раз в 6 месяцев в течение 24 месяцев и группу плацебо<sup>11</sup>.

Результаты исследования продемонстрировали высокую антирезорбтивную эффективность деносумаба: применение препарата привело к достоверно значимому по сравнению с плацебо повышению МПКТ в позвоночнике, бедре, лучевой кости, в костях в целом ( $p=0,0001$ ). Данные изучения влияния прекращения терапии деносумабом после непрерывного двухлетнего лечения на костные маркеры подтвердили уникальную особенность препарата: он не накапливается в костной ткани и имеет обратимый эффект после отмены лечения. Профиль безопасности препарата оставался неизменным на протяжении всего исследования. Частота НЯ в основном была сопоставимой с таковой плацебо, за исключением некоторого увеличения частоты кожной

сыпи и инфекций дыхательных путей. Инфекции были преимущественно внебольничными и хорошо отвечали на стандартную терапию.

В многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы DECIDE сравнивали эффективность деносумаба и алендроната в отношении их влияния на МПКТ и биомаркеры костной резорбции у женщин в постменопаузе с низкой костной массой, а также оценивали безопасность препаратов<sup>12</sup>. В исследовании приняли участие 1189 женщин (2 группы – 594 и 595 пациенток соответственно) с величиной T-критерия для бедренной кости и поясничного отдела позвоночника  $\leq -2,0$ . Пациентки одной группы получали 1 мл раствора деносумаба (60 мг) каждые 6 месяцев и таблетку плацебо перорально еженедельно, пациентки другой группы – 1 раз в полгода инъекции 1 мл плацебо и 1 раз в неделю таблетку алендроната (70 мг).

Терапия деносумабом сопровождалась большим по сравнению с ален-



Профессор Л.Я. Рожинская

дронатом увеличением МПКТ: в области вертела бедренной кости на 3,5% (2,6% для алендроната), лучевой кости – на 1,1% (0,6% для алендроната), шейки бедра – на 2,4% (1,8% для алендроната), поясничных позвонков – на 5,3% (4,2% для алендроната) ( $p \leq 0,0001$ ). В исследовании DECIDE также показано быстрое снижение уровня маркеров костной резорбции на фоне приема деносумаба. Таким образом, полученные данные подтвердили способность деносумаба быстро и выраженно тормозить костную резорбцию, а также

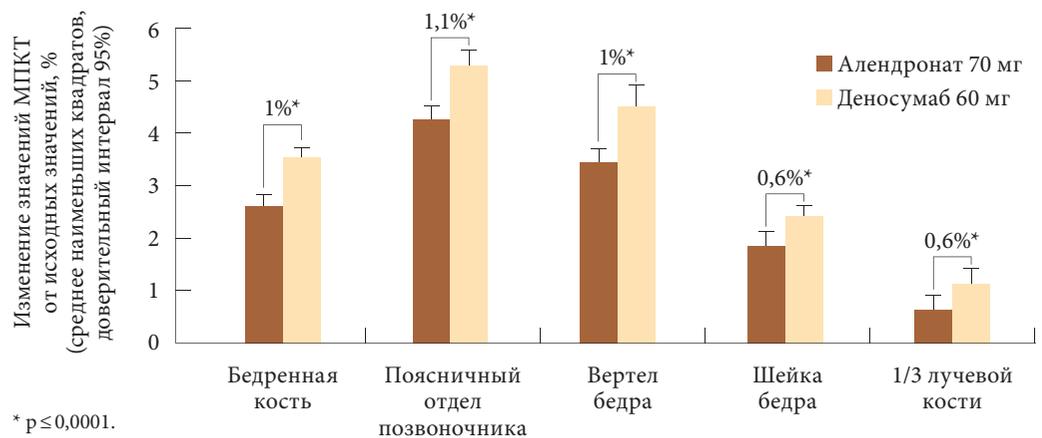


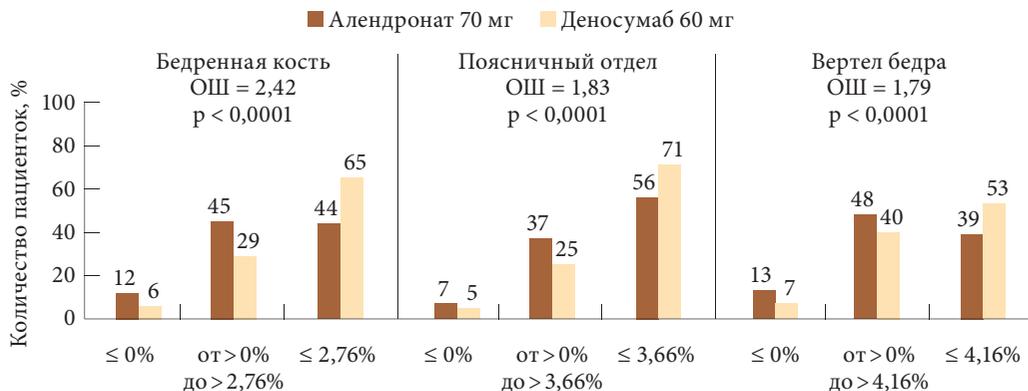
Рис. 2. МПКТ исследуемых отделов позвоночника на фоне терапии деносумабом и алендронатом

<sup>11</sup> Bone H.G., Bolognese M.A., Yuen C.K. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 6. P. 2149–2157.

<sup>12</sup> Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 1. P. 153–161.



## V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета



Примечание. ОШ – отношение шансов.

Рис. 3. Анализ пациенток, ответивших на лечение в отношении изменения показателя МПКТ бедренной кости, поясничного отдела позвоночника и вертела бедренной кости

более значимо повышать МПКТ во всех отделах скелета по сравнению с алендронатом (рис. 2 и 3). Переносимость обоих препаратов была хорошей. Существенных различий в частоте и характере НЯ между двумя препаратами не отмечено.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы STAND изучали влияние изменения терапии (замена алендроната деносумабом) на МПКТ. В исследование были включены 504 женщины в постменопаузе со значениями Т-критерия от -2,0 до -4,0, все пациентки ранее принимали алендронат в течение 6 месяцев и более. Кроме того, все

пациентки получали 1000 мг кальция и не менее 400 МЕ витамина D (в сутки). Пациенток разделили на 2 сопоставимые группы: 251 пациентке назначили алендронат в дозе 70 мг, 253 – деносумаб в дозе 60 мг подкожно.

У пациенток, перешедших на деносумаб через 12 месяцев терапии, наблюдалось увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, общем показателе бедренной кости и дистальном отделе лучевой кости, а также снижение маркеров костной резорбции в большей степени, чем у тех, кто продолжал терапию алендронатом. Оценка влияния деносумаба на динамику МПКТ в зависимости от длитель-

ности предварительного лечения алендронатом показала, что назначение деносумаба после терапии алендронатом приводит к дальнейшему повышению МПКТ. Деносумаб и алендронат имели сходные профили безопасности. Случаев гипокальциемии не выявлено<sup>13</sup>.

На основании результатов рандомизированных клинических исследований были сделаны следующие выводы:

- деносумаб эффективен для профилактики остеопороза у женщин с низкой МПКТ;
- деносумаб повышает минеральную плотность и общее содержание минеральных веществ как в трабекулярной, так и в кортикальной кости и увеличивает прочность кости;
- действие деносумаба на костную ткань обратимо и прекращается сразу после отмены лечения;
- деносумаб в большей степени, чем алендронат, снижает уровни маркеров костного метаболизма и повышает МПКТ;
- применение деносумаба после алендроната в большей степени, чем продолжающаяся терапия алендронатом, повышает МПКТ и снижает уровни маркеров костного метаболизма;
- деносумаб обладает хорошим профилем безопасности.



Доктор К. Эль-Хашими

### ASMBR-2013: новые данные

**F**REEDOM – одно из важнейших исследований, послуживших основанием для регистрации деносумаба в качестве препарата, предназначенного для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Медицинский директор компании «Амджен» (Швейцария) доктор Карим ЭЛЬ-ХАШИМИ (Karim EL-HASCHIMI) акцентировал внимание участников симпозиума на данных расширенного исследования FREEDOM

продолжительностью 8 лет по оценке эффективности и безопасности деносумаба.

Согласно результатам исследования, применение деносумаба в течение 8 лет сопровождалось прогрессивным увеличением МПКТ как в позвоночнике, так и в бедре соответственно на 18,4 и 8,3% от начального уровня. Аналогичная ситуация наблюдалась у пациенток, начавших прием деносумаба после 3 лет лечения плацебо.

<sup>13</sup> Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 1. P. 72–81.



Сателлитный симпозиум компаний «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн»

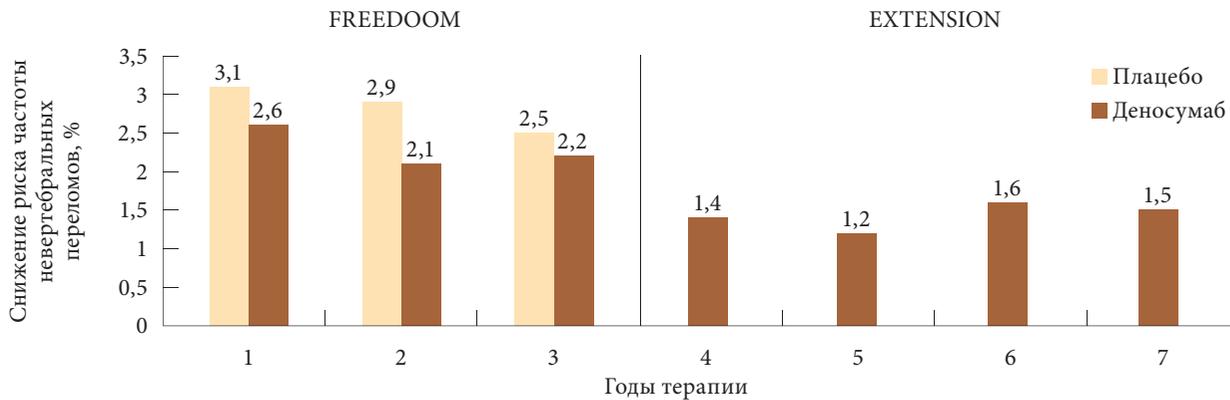


Рис. 4. Основные результаты применения деносуаба в 3-годичном и расширенном исследовании FREEDOM у женщин с постменопаузальным остеопорозом

В этой группе за 5 лет терапии показано достоверное повышение МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости на 13,7 и 4,9% соответственно. При этом в течение всех 8 лет терапии уровни маркеров костной резорбции имели минимальные значения. Частота новых переломов за 8 лет терапии деносуабом снизилась с 2,6% в основном исследовании до 0,7% в расширенном. Отмечено достоверное снижение частоты переломов и у женщин, перешедших на терапию деносуабом через 3 года, с 3,1 до 1,4%. Частота НЯ при 8-летнем использовании деносуаба не увеличилась по сравнению с таковой при 3-летнем исследовании препарата. «На фоне длительной терапии деносуабом наблюдается постоянный прирост МПКТ и снижение частоты позвоночных и внепозвоночных переломов, в том числе переломов бедренной кости. Такова краткая оценка 8-летних данных по деносуабу, которые были представлены профессором Папапулосом в рамках конгресса Американского общества специалистов по исследованию костной ткани и минерального обмена», – констатировал доктор К. Эль-Хашими. Согласно результатам основного исследования FREEDOM, введение

деносуаба 2 раза в год в течение 3 лет достоверно снижало риск переломов во всех исследованных участках скелета<sup>2</sup>. Насколько непрерывная терапия деносуабом спустя 3 года может быть ассоциирована с последующим дополнительным снижением частоты невертебральных переломов? Анализ данных расширенного исследования FREEDOM показал, что пик снижения риска частоты невертебральных переломов приходится на 4-й год терапии с последующим умеренным стабильным уменьшением в течение периода с 4 до 7 лет: снижение частоты невертебральных переломов за первые 3 года составило в среднем 1,98%, за 4-й год – 1,43%, за период 4–7 лет – 1,45% (рис. 4). Таким образом, долгосрочная терапия деносуабом обеспечивает снижение риска невертебральных переломов. По мнению докладчика, это объясняется уникальным механизмом действия деносуаба, который, обладая высокой антирезорбтивной активностью, снижает кортикальную порозность, положительно влияет на увеличение минеральной плотности кортикальной и трабекулярной костной ткани и значительно улучшает качественные характеристики прочности костей скелета в целом.

Деносуаб снижает кортикальную порозность, положительно влияет на увеличение минеральной плотности кортикальной и трабекулярной костной ткани и значительно улучшает качественные характеристики прочности костей скелета в целом

В ходе подисследований ТТИ и ТТР сравнивали эффективность применения подкожной инъекции деносуаба и пероральных бисфосфонатов (ибандроната, ризедроната) у женщин в постменопаузе, большинство из которых имели высокий риск переломов и недостаточно эффективную терапию другими бисфосфонатами<sup>14</sup>. Согласно полученным результатам переход на терапию деносуабом сопровождается значимым повышением МПКТ во всех исследованных отделах скелета по сравнению как с ибандронатом, так и ризедронатом. Завершая выступление, доктор К. Эль-Хашими подчеркнул, что деносуаб является прекрасной альтернативой пероральным бисфосфонатам у пациентов с высоким риском переломов и плохой приверженностью терапии.

<sup>14</sup> Recknor C., Czerwinski E., Bone H.G. et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 121. № 6. P. 1291–1299.



## V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета



Профессор  
О.Б. Ершова

**В**ице-президент Российской ассоциации по остеопорозу, д.м.н., профессор Ольга Борисовна ЕРШОВА представила предварительные результаты российского многоцентрового открытого проспективного исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Пролиа (деносумаб) у женщин с постменопаузальным остеопорозом (ПМО). Исследование длительностью 12 месяцев стартовало 1 марта 2013 г. Оно охватывает 8 центров из 4 российских городов (Москвы, Ярославля, Екатеринбурга, Уфы). В нем приняла участие 51 женщина в постменопаузе (средний возраст 68 лет) со значением T-критерия поясничного отдела позвоночника или бедренной кости < -2,5. Большинство пациенток (33%) имели в анамнезе как множественные, так и единичные переломы позвоночника, бедра, лучевой кости, а также

### Программа «Приоритет»: российский клинический опыт

сопутствующие заболевания. Половина пациенток имела опыт лечения бисфосфонатами (алендронатом, ибандронатом, золедронатом, ризедронатом), стронция ранелатом, кальцитонином, витамином D.

Пациентки были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили больные ПМО, ранее не получавшие терапию, 2-ю группу – получавшие терапию остеопороза. Всем участницам исследования перед началом лечения препаратом Пролиа был рекомендован прием витамина D (100 000 МЕ в течение 10 дней) с последующим переводом на прием поддерживающих доз витамина (800–1200 МЕ/день) вместе с препаратом кальция (1000 мг/день). Были определены первичный и вторичные критерии оценки эффективности. Первичным критерием стала динамика МПКТ у пациенток с ПМО, получавших лечение препаратом Пролиа в течение 12 месяцев. Вторичные критерии оценки эффективности включали динамику маркера костной резорбции (С-телопептида) у пациенток с ПМО, получавших лечение препаратом Пролиа de novo, динамику МПКТ у больных ПМО, получавших лечение препаратом Пролиа в течение 6 месяцев. Предварительные результаты исследования 3-месячного лечения продемонстрировали хорошую антирезорбтивную эффектив-

ность препарата Пролиа: уровень С-телопептида снизился на 89% по сравнению с исходным, и это снижение было достоверным ( $p = 0,0001$ ). У некоторых пациенток показатель костной резорбции снижался до 200 раз. Наблюдалось снижение уровня кальция в крови. Это позволило сделать вывод, что во время терапии препаратом Пролиа целесообразно принимать препараты кальция и витамин D. Достоверных данных о снижении уровней щелочной фосфатазы и креатинина не было получено.

Переносимость препарата Пролиа была оценена как хорошая: НЯ отмечались лишь у 12% участниц исследования. Что касается оценки динамики МПКТ, она будет проведена через 6 и 12 месяцев терапии этим препаратом.

По мнению докладчика, многочисленные международные исследования и полученные предварительные данные российского исследования дают основание считать препарат Пролиа эффективным и безопасным средством для лечения постменопаузального остеопороза у женщин с повышенным риском переломов. Отсутствие отрицательного влияния Пролиа на уровень креатинина – существенное преимущество препарата, позволяющее назначать его при сниженной функции почек.

### Заключение

**П**редставленные докладчиками данные клинических исследований убедительно продемонстрировали:

- эффективность препарата Пролиа (деносумаб) в отношении предотвращения остеопоротических переломов основных локализаций;

- более мощный антирезорбтивный эффект по сравнению с пероральными бисфосфонатами;
- благоприятный профиль безопасности;
- хороший уровень приверженности пациенток лечению.

Показаны полная обратимость антирезорбтивных эффектов без

накопления препарата в костном матриксе и обратимый характер НЯ. Потенциальная возможность применения деносумаба в качестве монотерапии у пациенток с ПМО, удобство применения (1 раз в 6 месяцев подкожно) свидетельствуют о несомненных перспективах применения препарата для лечения и профилактики системного остеопороза и предупреждения связанных с ним переломов костей. ☺

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА  
У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬ-  
НОМ ПЕРИОДЕ И СЕНИЛЬНОГО  
ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН

КАК ВЫ МОЖЕТЕ  
ЗАЩИТИТЬ ВАШИХ  
ПАЦИЕНТОВ ОТ  
ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ  
ПЕРЕЛОМОВ?

 **Пролиа**  
деносумаб

МОЩНАЯ ЗАЩИТА ОТ ПЕРЕЛОМОВ

## Краткая информация о препарате Пролиа® (деносумаб)

### Раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850 от 14 октября 2011 г.

#### Фармакологические свойства

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

#### Показания к применению

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

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Гипокальциемия.

#### Применение в период беременности и грудного вскармливания

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

#### Способ применения и дозы

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

#### Побочное действие

*Часто* ( $\geq 1$  из 10): инфекции мочевыводящих путей, респираторные инфекции, ишиалгия, катаракта (у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы), запор, сыпь в конечностях;  
*нечасто* ( $\geq 1$  из 1000 и  $< 1$  из 100): дивертикулит, воспаление подкожной клетчатки; инфекции уха, экзема (включая дерматиты, аллергические дерматиты, атопический дерматит, контактный дерматит);  
*редко* ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ ): реакции гиперчувствительности, гипокальциемия (при применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролиа®), остеонекроз челюсти; *очень редко* ( $< 1/10\ 000$ ): атипичный перелом бедренной кости.

#### Особые указания

Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролиа®. Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется контроль концентрации кальция у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии.

У пациентов, получающих препарат Пролиа®, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки. Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациентов в группе препарата Пролиа®. Атипичные переломы бедренной кости - подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости - могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Пролиа®, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости, и также должно быть исследовано контралатеральное бедро.

Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (производное латекса). Пролиа® содержит такое же активное вещество (деносумаб), как и Энджива®. Пациенты, получающие Пролиа®, не должны принимать препарат Эксджива®.

За дополнительной информацией по препарату Пролиа® обращайтесь:  
ООО «Амджен»,  
123317, Москва, Пресненская набережная,  
д. 8, строение 1, 7-й этаж  
Тел.: +7 (495) 745 04 78  
Факс: +7 (499) 995 19 65

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

 **AMGEN**®

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

 **gsk**  
GlaxoSmithKline

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»:  
121614, Москва, Крылатская ул., д. 17/3, эт. 5  
Тел.: +7 (495) 777 89 00  
Факс: +7 (495) 777 89 01  
www.glaxosmithkline.ru

RUS-PR-AMG-024-2013

Реклама



# XIV СЪЕЗД ФЕДЕРАЦИИ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

## «Визуализация в анестезиологии - реаниматологии»

В мероприятии примут участие ведущие российские и иностранные специалисты в области анестезиологии и реаниматологии. Во время конгресса планируется реализация политематической научной программы, посвященной наиболее актуальным проблемам в анестезиологии и реаниматологии. В рамках мероприятия будут организованы сателлитные симпозиумы и мастер-классы, посвященные инновационным для отечественного рынка продуктам фармацевтических производителей, а также индустриальная выставка компаний-производителей и дистрибьюторов оборудования и лекарственных препаратов, используемых в данной области медицины.

### ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности
- Патофизиология и интенсивная терапия шока
- Анестезия и интенсивная терапия в кардиохирургии и кардиологии
- Анестезия и интенсивная терапия в торакальной хирургии
- Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии и неврологии
- Анестезия и интенсивная терапия при механической и термической травме
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии
- Анестезия и интенсивная терапия в педиатрической практике
- Регионарная анестезия и лечение боли
- Новое в сердечно-легочной и церебральной реанимации
- Безопасность и эффективность анестезии и интенсивной терапии
- Новые подходы и технологии в клинической анестезиологии
- Новые концепции и методы в интенсивной терапии
- Эфферентные технологии в интенсивной терапии
- Ультразвук в анестезиологии и реаниматологии
- Инфузионно-трансфузионная терапия и технологии кровесбережения
- Нутриционная поддержка и клиническое питание
- Подготовка и непрерывное профессиональное развитие специалистов
- Организация службы и повышение качества помощи



[www.farc2014.com](http://www.farc2014.com)

Стратегический партнер

**Baxter**

Генеральные спонсоры

**FRESENIUS KABI**

**B. BRAUN**  
SHARING EXPERTISE

**ДЕЛЬРУС**

Официальные спонсоры

**MAQUET**  
GETINGE GROUP

**COVIDIEN**

Спонсоры

**Thermo**  
SCIENTIFIC

**Dräger**

**mindray**

**MSD**

**SonoSite**  
FUJIFILM

**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
МЕДИАРМИ

Спонсор тезисов

**ALFA WASSERMANN**



# X Юбилейный Всероссийский съезд травматологов-ортопедов

Москва, 16-19 сентября 2014 г.

На съезде будет работать выставка современного медицинского оборудования  
и лекарственных препаратов.

Приглашаем компании к спонсорству и участию!

## ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- до 1 июня 2014 г. – льготная аккредитация
- до 1 июня 2014 г. – подача заявок на устное сообщение и публикацию тезисов
- до 1 августа 2014 г. – бронирование гостиницы
- до 30 августа 2014 г. – последний день регистрации делегатов

## Место проведения 16 сентября 2014 г.

Центральный академический театр  
Российской армии  
(Суворовская площадь, д. 2, ст. м. «Достоянская»)

## Место проведения 17-19 сентября 2014 г.

Конгресс-центр здания правительства Москвы  
(Новый Арбат, д. 36/9, ст. м. «Краснопресненская»)

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- ◆ Министерство здравоохранения России
- ◆ Правительство Москвы
- ◆ Российская ассоциация травматологов-ортопедов

- ◆ Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова
- ◆ МОО «Человек и его здоровье»

## В ПРОГРАММЕ СЪЕЗДА

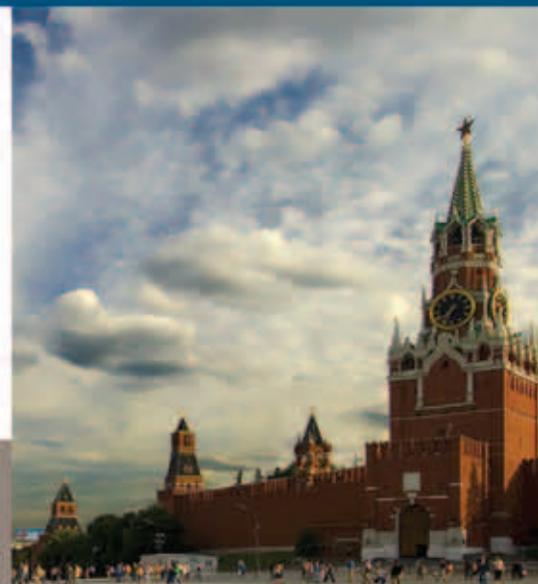
- ◆ Торжественное заседание в Центральном академическом театре Российской армии
- ◆ Пленарные заседания
- ◆ Секционные заседания
- ◆ Заседание правления Российской ассоциации травматологов-ортопедов
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Круглые столы
- ◆ Мастер-классы
- ◆ Выставка образцов медицинского оборудования и лекарственных средств

Технический комитет



МОО «Человек и его здоровье»  
(812) 380 3155; 380 3156  
ph@peterlink.ru

[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)



# Ксарелто® – эффективная, простая и удобная профилактика



Science For A Better Life



## тромбоэмболических осложнений при больших ортопедических операциях

62%

Риск симптомной ВТЭ и смертности на 62% ниже, чем при использовании эноксапарина<sup>1</sup>

10 мг

Не требует подбора и коррекции дозы: 1 таблетка 10 мг 1 раз в сутки

0,3%

Риск кровотечений сопоставим с таковым при применении эноксапарина<sup>1</sup>

!

Не требует лабораторного контроля параметров коагуляции

**Ксарелто®**  
РИВАРОКСАБАН

Более подробная информация на сайтах: [www.xarelto.com](http://www.xarelto.com) и [www.thrombosisadviser.com](http://www.thrombosisadviser.com)

**КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название:** ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика венозной тромбозии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке. Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения). Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Беременность и период лактации (период грудного вскармливания). Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены). Применение ривароксабана не изучалось в клинических исследованиях при оперативных вмешательствах у пациентов по поводу перелома бедренной кости. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется для данной категории пациентов. Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется для данной категории пациентов. Наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, связанной недостаточностью лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах), при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). – При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина <50–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови. – При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30–15 мл/мин), поскольку вследствие основного заболевания такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования. – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протезазы ВИЧ (например, ритонавиром). – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства). – У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть оправданно назначение профилактического противоязвенного лечения. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения: 5 недель после большой операции на тазобедренном суставе; 2 недели после большой операции на коленном суставе. Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом внутрь. Измельченная таблетка Ксарелто® может быть введена через желудочный зонд. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, необъяснимыми другими причинами или необъяснимой припухлостью. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение уровня трансaminaз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, гипотензия, гематома. **Регистрационный номер:** ЛСР-009820. Актуальная версия инструкции от 23.08.2013. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Eriksson BI et al. J Bone Joint Surg Br 2009;91:636–44.

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202 [www.bayerpharma.ru](http://www.bayerpharma.ru)

LRUGM.01.2014.0373