

# Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против»

А.Е. Каратеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — одна из наиболее старых и хорошо изученных групп лекарственных средств. Растения, в состав которых входят салицилаты, обладающие жаропонижающими свойствами, использовались с древнейших времен. Однако началом широкого применения НПВП как лекарств *с научно доказанной эффективностью*, вероятно, следует считать 1876 г., когда в «Lancet» была опубликована статья А. Mayers, посвященная эффективности экстракта коры ивы (салицина) при острой ревматической лихорадке [1]. Прошло более 130 лет, границы клинического применения НПВП значительно расширились. Сегодня НПВП — наиболее популярная группа препаратов [2]. Практически каждый терапевт ежедневно назначает их своим пациентам, хорошо осведомлен о фармакологических особенностях и нежелательных эффектах НПВП.

Тем не менее, в медицинской литературе постоянно появляются публикации, порой острые и дискуссионные, в которых обсуждается целесообразность применения НПВП из-за присущих им осложнений. Особенно резко выступают специалисты, не имеющие достаточного опыта клинического использования НПВП. *Создается негативное представление о НПВП как о сугубо симптоматических средствах и притом крайне опасных в плане развития нежелательных эффектов.* Насколько оправдано это мнение? Отвечая на этот вопрос, мы попытались оценить терапевтические достоинства и безопасность НПВП в реальной клинической практике.

## НПВП при острой боли

Важнейшей областью применения НПВП являются заболевания, проявляющиеся острой болью. Как известно, болевой синдром — системный патологический процесс, включающий в себя местную реакцию на повреждение, передачу и восприятие болевого импульса, его психоэмоциональную оценку и ответную вегетативную и поведенческую реакцию организма. Наиболее часто в клинической практике встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного травмой, хирургическим вмешательством, воспалением, отеком или ишемией ткани, стойким спазмом поперечно-полосатой или гладкой мускулатуры и др. [3, 4].

Современная концепция рациональной анальгетической терапии предусматривает влияние на различные звенья патогенеза болевого синдрома. Первый ее этап — устранение воздействия повреждающего фактора (если это возможно), а также подавление локальной реакции организма на повреждение с использованием препаратов, блокирующих синтез медиаторов боли и воспаления.

Среди этих медиаторов очень важное место принадлежит простагландинам (ПГ), которые активно синтезируются в области повреждения при участии фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2). ПГ ответственны за развитие локального отека, повышение проницаемости сосудов, нарушение микроциркуляции, хемотаксис клеток воспалительного ответа и т.д. и непосредственно влияют на процесс возникновения и передачи болевого импульса, вызывая повышение чувствительности периферических ноцицепторов и афферентных нейронов задних рогов спинного мозга. Этот механизм носит универсальный характер в патогенезе болевого синдрома независимо от причины, вызвавшей локальное повреждение, и является обоснованием для использования в комплексной анальгетической терапии НПВП, специфически блокирующих ЦОГ 2 и подавляющих синтез провоспалительных ПГ [3,4].

*В настоящее время накоплена большая доказательная база, подтверждающая целесообразность и необходимость включения НПВП в программу обезболивания после хирургических операций.* Конечно, эти препараты по анальгетическому потенциалу уступают наркотическим анальгетикам, непосредственно влияющим на ноцицептивную систему. Тем не менее, у отдельных представителей НПВП, в частности у кеторолака, обладающего высокой биодоступностью и способностью создавать пиковую концентрацию в плазме уже через 4 мин после парентерального введения, при умеренно выраженных послеоперационных болях обезболивающий эффект приближается к таковому небольших доз морфина, промедола и кодеина [5–7]. J. Gillis и R. Brogden в обзоре, посвященном использованию кеторолака, делают следующие выводы: при умеренно выраженной боли по эффективности этот препарат сопоставим с морфином и меперидином; действие его продолжается дольше, чем опиоидов; при выраженной боли он на 25–50% снижает потребность в назначении опиоидов, что существенно уменьшает риск развития опиоидзависимых нежелательных эффектов (прежде всего глубокой седации, нарушения дыхания и послеоперационного пареза кишечника) [8].

Кратковременное (не более 7 дней) применение НПВП для послеоперационного обезболивания достаточно редко сопровождается серьезными нежелательными эффектами. Лучшее доказательство этого — масштабное исследование J. Forrest и соавт. [5], в ходе которого оценивалась частота нежелательных эффектов трех наиболее популярных в Европе ненаркотических анальгетиков — кеторолака, кетопрофена и диклофенака — после «больших» хирургических операций (в том числе абдоминальных и кардиохирургических). Исследуемую группу составили

11 245 больных, из которых 5634 получали кеторолак (1–2 дня парентерально до 90 мг/сут и затем 1–7 дней перорально до 40 мг/сут). Достоверной разницы в частоте нежелательных эффектов между различными препаратами не выявлено. Серьезные побочные эффекты отмечались всего у 155 (1,38%) больных, из которых наиболее частым явилось послеоперационное кровотечение – у 117 (1,04%) больных; аллергические реакции отмечались у 12 (0,12%), острая почечная недостаточность у 10 (0,09%). Наиболее редким осложнением оказалось желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), которое развилось лишь у 4 (0,04%) больных, причем среди них никто не получал кеторолак [9].

Особое значение имеют НПВП при острых болевых синдромах в терапевтической практике (острая желчная и почечная колика, гинекологическая патология, ЛОР-заболевания и т.д.), ведь спектр лекарств, которые могут быть использованы в реальной клинической ситуации, очень невелик. Возможность назначения наркотических и психотропных препаратов существенно ограничена громоздкой системой государственного контроля за оборотом сильнодействующих средств, поэтому *единственной группой анальгетиков, которые могут использоваться для ургентного обезболивания в терапевтической практике, фактически являются НПВП.*

В настоящее время накоплен большой клинический опыт, подтверждающий, что НПВП (такие, как кеторолак), эффективно купируют острую боль при терапевтических рандомизированного клинического исследования (РКИ) [10], у 324 больных с острой желчной коликой кеторолак при внутривенном введении был столь же эффективен, как опиоидный анальгетик меперидин, однако достоверно реже вызывал такие нежелательные эффекты, как тошнота и головокружение.

Кеторолак демонстрирует столь же значимый анальгетический потенциал, как и весьма, к сожалению, популярный на постсоветском пространстве анальгетик метамизол (анальгин), использование которого ограничено во многих странах мира из-за риска непредсказуемых гематологических осложнений. Серия клинических исследований показала, что при почечной колике, после операций в пластической хирургии и стоматологии кеторолак (кеторол) в терапевтических дозах оказывает обезболивающее действие, аналогичное (или несколько более выраженное) таковому метамизола в высоких дозах [11–13].

#### **НПВП при ревматических заболеваниях (РЗ)**

Самая большая группа потребителей НПВП в современном мире – пациенты с воспалительными или дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Ведь основным клиническим проявлением острых и хронических РЗ является болевой синдром, патогенез которого тесно связан с процессами тканевого воспаления и выбросом провоспалительных медиаторов. Именно болевой синдром в большей мере определяет страдания таких пациентов, поэтому его купирование является первоочередной задачей противоревматической терапии. Современные методы лечения РЗ, направленные на достижение системного и локального противовоспалительного действия, – использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), особенно биологи-

ческих агентов, при «воспалительных» артропатиях и «хондропротекторов» при остеоартрозе – позволяют не только добиться замедления прогрессирования заболевания, но и получить выраженный анальгетический эффект. Тем не менее, применение симптоматических обезболивающих препаратов является важнейшей составляющей комплексной противоревматической терапии. Рациональная симптоматическая терапия существенно улучшает состояние больного, делает более комфортным период ожидания до начала действия БПВП, дает возможность избежать системного и локального применения глюкокортикоидов, повысить качество жизни инвалидизированных пациентов. И как средство симптоматической терапии НПВП при РЗ практически не имеет альтернативы.

При всех хронических воспалительных заболеваниях суставов НПВП существенно эффективнее парацетамола. Данные серии масштабных РКИ (VIGOR, CLASS, MIDAL и др.), в которых сравнивались эффективность и безопасность различных НПВП, показали, что при ревматоидном артрите (РА) у 60–70% больных эти препараты достоверно уменьшают выраженность болевого синдрома и улучшают общее самочувствие [2].

При анкилозирующем спондилоартрите НПВП являются препаратами первой линии для купирования боли и воспаления с хорошо доказанным клиническим эффектом [14]. Более того, имеются единичные публикации [15], в которых показано, что многолетний непрерывный прием НПВП способен замедлить прогрессирование рентгенологических изменений в позвоночнике.

При некоторых патологических состояниях назначение НПВП носит характер патогенетической терапии. Прежде всего это воспалительные заболевания околосуставных мягких тканей ревматической природы – плечелопаточный периартрит, тендиниты, бурситы и др. При этой патологии применение НПВП в качестве монотерапии достаточно часто позволяет добиться полного купирования клинической симптоматики. Классический пример использования НПВП как патогенетического средства – лечение острого подагрического артрита, при котором назначение высоких противовоспалительных доз этих препаратов рассматривается как наиболее рациональный терапевтический подход [2].

НПВП остаются препаратами выбора для лечения боли в нижней части спины (БНС) – одного из наиболее частых острых и хронических страданий. Согласно метаанализу базы данных Cochrane, к 2000 г. при БНС было проведено 51 РКИ, в котором изучали эффективность и безопасность НПВП. По данным этих исследований, прием НПВП как минимум на 25% уменьшает выраженность боли, на 30% – потребность в дополнительных препаратах, достоверно превосходит по лечебному действию парацетамол [16].

Особое место НПВП занимают в лечении остеоартроза (ОА) – наиболее частого хронического заболевания опорно-двигательной системы. Их использование в составе комплексной терапии ОА позволяет достичь быстрого симптоматического улучшения и тем самым обеспечить больному комфортное ожидание начала действия «хондропротекторов» и немедикаментозных методов лечения. «Простой анальгетик» парацетамол, который рекомендуется EULAR и ACR при ОА в качестве препарата

первой линии, не дает подобного терапевтического эффекта. По данным ряда масштабных РКИ (PACES-a и PACES-b), НПВП при ОА, даже в небольших дозах, существенно более эффективны, чем парацетамол в максимальной суточной дозе 4 г. Симптоматическое действие при назначении НПВП может быть выше, чем при использовании «хондропротекторов» (исследование GAIT). Имеются теоретические обоснования патогенетического эффекта НПВП при ОА, а также клинические данные, подтверждающие замедление деструкции хряща при использовании отдельных препаратов из группы НПВП [2].

Таким образом, совершенно очевидно, что *назначение НПВП не только желательно, но и прямо показано всем больным с РЗ*, испытывающим боли, связанные с острым или хроническим поражением опорно-двигательного аппарата. При этом рациональное применение НПВП подразумевает их длительный и непрерывный прием в адекватных противовоспалительных дозах.

#### **Нежелательные эффекты НПВП: проблема и ее решение**

Оборотной стороной высокого лечебного потенциала НПВП является повышение риска нежелательных эффектов, наиболее частые из которых — поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения — относятся к числу класс-специфических и связаны с подавлением активности «физиологического» изомера ЦОГ (ЦОГ 1).

Наибольшее клиническое значение среди данных осложнений, несомненно, имеет так называемая НПВП-гастропатия, под которой подразумевается видимое повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ вследствие негативного системного влияния НПВП с развитием эрозий, язв и их осложнений (ЖКК, перфорация язвы, нарушение проходимости ЖКТ). Учитывая чрезвычайно широкое использование НПВП, это действительно серьезная медицинская и социальная проблема. Так, ЖКК, требующее специального лечения, развивается у 1 из 100 или 200 больных, регулярно принимающих НПВП, а симптоматические (т.е. клинически выраженные) язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки — примерно у 5% [17–19].

Однако следует ли опасаться назначать НПВП из-за возможности развития нежелательных эффектов? Клинический опыт показывает, что большинство больных с хроническими РЗ принимают НПВП очень длительно (порой пожизненно) и при этом указанные осложнения у них не возникают. Ведущие эксперты четко определились по этому вопросу: подавляющее большинство эпизодов серьезных нежелательных эффектов развивается у пациентов с так называемыми *факторами риска, к которым относятся язвенный анамнез (особенно наличие в анамнезе язв, осложненных кровотечением или перфорацией), пожилой возраст (65 лет и старше), прием высоких доз НПВП, 2 препарата этой группы или более (включая низкие дозы аспирина), сопутствующий прием антикоагулянтов и глюкокортикоидов*. Ряд авторов [2] выделяют также такие дополнительные факторы риска, как курение, прием алкоголя, тяжелая сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, симптомы диспепсии, а также инфицированность *H. pylori*.

Современная концепция безопасного использования НПВП предполагает исключение грубых ошибок при назначении этих препаратов (превышение терапев-

тических доз и неблагоприятные лекарственные комбинации) и выделение групп пациентов с основными факторами риска, которым НПВП должны назначаться только при условии соблюдения эффективных методов профилактики НПВП-гастропатии [20].

*Имеются всего два рациональных метода профилактики серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ. Первый — комбинация НПВП и мощных гастропротекторов, причем единственным классом препаратов, который целесообразно использовать с этой целью, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП)*. Они эффективно предотвращают развитие симптоматических язв, ЖКК и диспепсических симптомов, существенно превосходят по эффективности H<sub>2</sub>-блокаторы, гораздо лучше переносятся и обладают более удобной схемой назначения, чем мизопростол. Кстати, мизопростол (синтетический аналог ПГЕ), созданный как специфический антагонист негативного влияния НПВП, в настоящее время фактически не используется в России и ряде стран СНГ.

Классическим представителем ИПП является омепразол, профилактическое действие которого при НПВП-гастропатии доказано в РКИ (ASTRONAUT, OPPULENT, OMNIUM). В настоящее время несомненным лидером среди препаратов, применяемых в России, для профилактики НПВП-гастропатии, является омез® (омепразол), сочетающий в себе приемлемое качество и невысокую стоимость. Последний параметр имеет очень большое значение, так как длительность приема ИПП должна соответствовать длительности приема НПВП (перерывы в гастропротективной терапии недопустимы). Использование более дорогих ИПП фактически недоступно для большей части пациентов.

*Другим эффективным методом профилактики нежелательных эффектов со стороны ЖКТ является использование селективных ингибиторов ЦОГ 2 (селективных НПВП — с-НПВП)*. Этот класс препаратов был создан специально с целью снижения риска опасных ЖКТ-осложнений, возникающих при использовании «традиционных» неселективных НПВП (н-НПВП). В настоящее время доказано, что применение с-НПВП снижает риск развития ЖКК и перфорации язв в 2 раза, эндоскопических язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки в 3 раза, а поражения тонкого кишечника в 3–4 раза. с-НПВП столь же безопасны в плане развития рецидивов язв и ЖКК, как и н-НПВП в комбинации с мощными гастропротективными препаратами [20]. Поэтому назначение с-НПВП **показано** во всех случаях, когда пациент нуждается в противовоспалительной и анальгетической терапии, но при этом имеет факторы риска НПВП-гастропатии.

#### **Рациональный выбор НПВП**

**для длительного применения: нимесулид**

Принципиальный подход к выбору того или иного НПВП основывается на оценке баланса эффективности (в идеале — сочетание быстрого анальгетического и мощного противовоспалительного действия), безопасности и доступности для пациента. Весьма удачным сочетанием указанных свойств, на наш взгляд, обладает представитель семейства селективных ингибиторов ЦОГ 2 нимесулид, являющийся одним из наиболее востребованных НПВП в России.

Молекула нимесулида была синтезирована в биохимической лаборатории 3М (подразделение «Riker

Laboratories») и лицензирована в 1980 г. швейцарской фирмой «Helsinn Healthcare SA». В 1985 г. нимесулид появился на фармацевтическом рынке в Италии, где по сей день остается наиболее популярным НПВП. Препарат используется почти в 50 странах мира. По данным фирмы «Helsinn Healthcare», которая постоянно отслеживает продажи нимесулида, к 2005 г. в мире было проведено около 450 млн терапевтических курсов нимесулида [4, 21].

Молекула нимесулида в отличие от многих других НПВП обладает «щелочными» свойствами, затрудняет проникновение препарата в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, что существенно снижает риск ее контактного повреждения. В то же время эта особенность позволяет нимесулиду легко проникать в очаги воспаления и накапливаться там в более высокой концентрации, чем в плазме крови.

Большим достоинством нимесулида является хорошая биодоступность — уже через 30 мин в крови после перорального приема определяется 25–80% максимальной концентрации препарата и начинает развиваться анальгетическое действие. Пик концентрации препарата, а соответственно, и максимальный обезболивающий эффект достигаются через 1–3 ч после приема [22, 23].

Основное фармакологическое действие НПВП связано с блокадой ЦОГ 2, в то время как нежелательные эффекты традиционно — с подавлением «физиологической» формы ЦОГ (ЦОГ 1), играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза, в том числе, защитного потенциала слизистой оболочки ЖКТ. Однако, как стало известно в последние годы, «физиологическая» ЦОГ 1 также принимает участие в процессах развития воспаления, и поэтому подавление ее локальной активности в области повреждения может быть весьма благоприятно. Нимесулид практически не влияет на «физиологическую» ЦОГ 1 в слизистой оболочке желудка, но активно подавляет ее в очагах воспаления [22, 23].

Нимесулид высокоэффективен при лечении боли и воспаления. Он влияет на синтез важнейших провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, ФНО  $\alpha$ ), блокирует синтез металлопротеиназ, оказывает антигистаминное действие, а также блокирует фермент фосфолипазы IV, необходимый для активации в очагах воспаления макрофагов и нейтрофилов, ответственных за острый воспалительный ответ [21].

Клинические исследования подтвердили быстрый и мощный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида. В работах, проведенных в Германии, нимесулид в дозе 200 мг/сут при плечелопаточном периартрите, бурситах и тендинитах продемонстрировал сходный (или несколько более выраженный) эффект в отношении купирования боли и восстановления функции по сравнению с высокими дозами традиционных НПВП (диклофенак 150 мг/сут и напроксен 1000 мг/сут) [24, 25].

Нимесулид эффективен при дорсопатиях, в частности при острой БНС. Так, результаты исследования, проведенного в Финляндии ( $n=102$ ), показали, что при данной патологии нимесулид в дозе 200 мг/сут превосходил ибупрофен в дозе 1800 мг/сут как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника [26].

Особое значение имеют данные российских исследователей, подтвердивших высокую эффективность нимесулида при лечении острого подагрического артрита. Интересно, что использование этого препарата позволяло купировать основные симптомы артрита даже у тех больных, у которых была недостаточно эффективна предшествующая терапия высокими дозами «традиционных» НПВП [27].

Нимесулид способен ингибировать активность металлопротеиназ, которые играют важнейшую роль в патогенезе разрушения суставного хряща, что делает перспективным использование его при ОА. Так, положительное влияние нимесулида на деградацию хряща у больных ОА коленных и тазобедренных суставов (по динамике концентрации маркеров катаболизма хрящевой ткани) продемонстрировано в работе W. Kullich и соавт. [28]. В масштабном клиническом исследовании [29] при длительном применении у больных ОА крупных суставов нимесулид был столь же эффективен, как и диклофенак. У пациентов с этой патологией, испытывающих сильные суставные боли (уровень боли по ВАШ  $> 50$  мм), симптоматический эффект нимесулида наступает существенно быстрее, чем при использовании целекоксиба и рофекоксиба [30].

В настоящее время Институт ревматологии РАМН проводит длительное (12-месячное) исследование лечебного действия и переносимости нимесулида у больных ОА, имеющих комбинацию гастроинтестинальных и кардиоваскулярных факторов риска.

Интересные результаты получены в российском многоцентровом исследовании эффективности и безопасности различных доз нимесулида (**найз®**) и диклофенака у 268 больных с ранним ревматоидным артритом (РА). На фоне 4-недельного приема нимесулида в суточной дозе 400 и 200 мг (препарат сравнения назначали в дозе 200 и 100 мг соответственно) отмечалось статистически достоверное снижение числа воспаленных суставов и утренней скованности. Обезболивающее действие нимесулида было более выраженным — снижение уровня боли на 50% и более (по ВАШ) отмечалось у 44,8 и 40,8% больных соответственно, и более чем у 1/3 пациентов наступило 50% и более улучшение общего самочувствия. У 5 больных на фоне монотерапии НПВП отмечено полное исчезновение клинических проявлений артрита (медикаментозная ремиссия!) [31].

Активно изучалась сравнительная безопасность нимесулида. F. Bradbury [32] проанализировал частоту ЖКТ-осложнений при использовании в клинической практике диклофенака ( $n=3553$ ), нимесулида ( $n=3807$ ) и ибупрофена ( $n=1470$ ). Большинство пациентов (77,8%) получали НПВП коротким курсом (не более 14 дней). При использовании нимесулида суммарная частота нежелательных эффектов со стороны ЖКТ не отличалась от таковой при приеме ибупрофена — 8,1 и 8,6%, но оказалась достоверно меньше, чем у принимавших диклофенак, — 12,1% ( $p<0,05$ ).

В Италии A. Conforti и соавт. проанализировали 10 608 сообщений (с 1988 по 2000 г.) о серьезных нежелательных эффектах, связанных с приемом различных НПВП. Оказалось, что нимесулид вызывал серьезные осложнения со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем другие НПВП. Так, сообщений, в которых упоминался этот препарат, было 10,4%, а публикаций о нежелательных

эффектах диклофенака — 21,2%, кетопрофена — 21,7%, пироксикама — 18,6% [33].

В популяционном исследовании J. Laporte (по типу случай—контроль) определялся риск развития ЖКК на фоне приема нимесулида. Проанализировано 2813 эпизодов кровотечения, контрольную группу составили 7193 больных без этого осложнения. Нимесулид оказался безопаснее, чем ряд других популярных в Европе НПВП. Так, риск развития кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака — 3,7, для мелоксикама — 5,7, для рофекоксиба — 7,2 [34].

В России было проведено несколько важных исследований, показавших высокий уровень безопасности нимесулида в отношении развития патологии ЖКТ. Наиболее крупное — работа О.Н. Мишушкина [35], в которой проанализированы данные когортного многоцентрового исследования эффективности и безопасности нимесулида (**найз®**) 200 мг/сут у 600 больных с РЗ. Показано, что при длительности непрерывного приема от 1 до 3 мес суммарная частота ЖКТ-осложнений составила примерно 9%. Не зафиксировано ни одного случая кровотечения или перфорации язвы, хотя исследуемая группа включала не менее 10% больных с язвенным анамнезом.

В российском исследовании эффективности НПВП при раннем артрите, результаты которого были представлены выше, показано, что язвы и множественные эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки на фоне приема нимесулида выявлены у 2 (1,3%) больных, а среди принимавших диклофенак — у 7 (5,9%);  $p=0,042$  [31].

Мы проводили собственное исследование безопасности нимесулида у больных с высоким риском ЖКТ-осложнений. По плану исследования нимесулид в дозе 200 мг назначали 20 больным, непосредственно перед этим проходившим курсовое лечение по поводу язвы или множественных (более 10) эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки, возникших на фоне приема других НПВП. Контрольную группу составили 20 больных, которым после заживления НПВП-гастропатии назначали диклофенак 100 мг в ректальных свечах. Рецидив язвы через 2 мес наблюдения возник лишь у 1 больного, получавшего нимесулид (5,6%), и 1/3 (33,3%) больных, леченных диклофенаком ( $p<0,05$ ) [36].

В последние годы в свете недавнего «кризиса коксибов» большое внимание уделяется проблеме негативного влияния НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы [2]. Четких данных, которые позволили бы говорить о значительном повышении риска подобных осложнений при использовании нимесулида, нет. Масштабное популяционное исследование, проведенное в Финляндии (33 309 эпизодов острого инфаркта миокарда, контроль составили 138 949 пациентов без этой патологии), показало, что на фоне приема нимесулида риск кардио-васкулярных катастроф не выше, чем при использовании мелоксикама, набуметона и этодалака, коксибов и н-НПВП [37]. По нашим данным, нимесулид не вызывал повышения АД у больных подагрой, в том числе у исходно страдавших артериальной гипертензией [38].

**Оценивая перспективы использования нимесулида в клинической практике, мы не можем обойти вниманием такой важный вопрос, как доступность терапии.** К сожалению, большинство больных с РЗ — люди пожилого

возраста, пенсионеры, инвалиды, которые не могут позволить себе дорогое лечение. Поэтому существующие рекомендации по профилактике НПВП-гастропатии зачастую не выполняются как в России, так и во многих западных странах. Основная причина этого, по всей видимости, высокая стоимость с-НПВП [39–41]. Использование недорогих и качественных генериков нимесулида (например, **найз®**) поможет решить эту проблему.

#### О гепатотоксичности нимесулида

15 мая 2007 г. Министерство медицины Ирландии (ИМВ) опубликовало распоряжение о прекращении использования на территории страны коммерческих препаратов, содержащих нимесулид (**аулин®**, **месулид®** и **мезин®**). Официально заявленной причиной этого стали данные о гепатотоксичности нимесулида. Насколько оправдано такое решение и надо ли врачам в России реагировать на это событие?

Вопрос о гепатотоксичности нимесулида 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 его негативном влиянии на печень. Однако впоследствии ЕМЕА (общеевропейский орган по надзору за лекарственными средствами), тщательно рассмотрев вопрос о безопасности нимесулида, пришел к заключению, что гепатотоксичность этого препарата не выше, чем других НПВП, и разрешил дальнейшее использование препарата в странах Евросоюза [42].

Данная проблема заслуживает серьезного обсуждения. Возьмем на себя смелость заявить, что значение гепатотоксических реакций при использовании НПВП сильно преувеличено. Это редкая патология, частота которой (примерно 1 эпизод на 10 000 больных) несопоставима с частотой опасных осложнений со стороны ЖКТ [43]. Кроме того, печальное первенство (прежде всего по числу летальных исходов) среди лекарств, вызывающих тяжелые печеночные осложнения, принадлежит «безопасному» **парацетамолу**, а не НПВП [44]. Так, исследование, проведенное в нескольких медицинских центрах США, показало, что из 662 эпизодов острой печеночной недостаточности, наблюдавшихся с 1998 по 2003 г., 275 (42%) были связаны с приемом парацетамола. 74 (27%) больных скончались от данного осложнения, а 23 (8%) проведена пересадка печени. У 131 больного тяжелые гепатотоксические реакции не были связаны с суицидальными попытками, и парацетамол у большинства из них использовался для лечения острого или хронического болевого синдрома [45].

Что касается нимесулида, то, по официальным данным компании «Helsinn Healthcare SA», в мире с 1985 по 2001 г. (за 16 лет!) для этого препарата было зафиксировано всего 192 значимых осложнения со стороны печени, причем серьезным признан лишь 81 эпизод. Учитывая, что к этому времени лечение нимесулидом получили 280 млн больных, суммарная частота гепатотоксических реакций составляет 0,1 на 100 000 курсов терапии [46, 47].

Решение ИМВ основывалось на 53 эпизодах гепатотоксических реакций (за 12 лет использования нимесулида в Ирландии), 9 из которых привели к развитию острой печеночной недостаточности, закончившейся летальным исходом у 4 больных.

# Найз®



DR. REDDY'S

## Нимесулид

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



**БЫСТРО ДЕЙСТВУЕТ**  
**ВЫСОКО БЕЗОПАСЕН**



### ПОКАЗАНИЯ

- Воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника:
  - артрит (в том числе ревматоидный артрит)
  - бурсит
  - остеоартроз
- Миофасциальный синдром
- Болевой синдром:
  - при травмах
  - в послеоперационном периоде
  - при дисменорее
- Лихорадка различного генеза (в том числе при ОРВИ и гриппе)

### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

**ВЗРОСЛЫЕ** (таблетки 100 мг):  
1 таблетка 2 раза в сутки.  
Максимальная суточная доза – 400 мг (2 таблетки 2 раза в сутки).

**ПОДРОСТКИ** (с массой тела больше 40 кг):  
1 таблетка (100 мг) 2 раза в сутки.

**ДЕТИ** (суспензия, таблетки диспергируемые 50 мг):  
3 – 5 мг на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 – 3 приема.

Несомненно, каждый случай гибели пациента — трагедия. Тем не менее, риск развития фатальных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при использовании НПВП неизмеримо выше. Так, по известным эпидемиологическим данным, от ЖКК и перфораций язв вследствие приема НПВП в 90-е годы в США ежегодно погибало около 16 000 человек (!) [17].

Никто в мире в настоящее время не требует запретить использование диклофенака из-за его гепатотоксичности. Однако еще в 1995 г. медицинским контролирующим органом США (FDA) были представлены данные анализа 180 случаев серьезных осложнений со стороны печени при использовании этого препарата, в том числе приведших к летальному исходу [48]. При этом в США диклофенак не являлся столь широко используемым НПВП, как аспирин, ибупрофен и напроксен. К моменту проведения анализа диклофенак применялся в США лишь 7 лет, поскольку был разрешен FDA только в 1988 г. (в Европе диклофенак использовался с 1973 г., в СССР — с 1974 г.).

Принципиальное значение для оценки сравнительной гепатотоксичности нимесулида имеет масштабное эпидемиологическое исследование, проведенное в Италии [49]. Авторы оценили частоту гепатотоксических реакций у 397 537 пациентов (1997–2001 гг.), при этом суммарная частота данных осложнений у больных, принимающих НПВП, составила 29,8 на 100 000 пациентов-лет. Относительный риск развития патологии печени равнялся 1,4 по сравнению с таковым у пациентов, не принимавших НПВП более 12 мес. Изучение взаимосвязи между развитием гепатотоксических реакций и приемом определенных НПВП показало, что их частота на фоне лечения нимесулидом составила 35,3 на 100 000 пациентов-лет, т.е. была ниже, чем на фоне приема диклофенака, кеторолака и ибупрофена — 39,2; 66,8 и 44,6 на 100 000 пациентов-лет соответственно [49].

Результаты проспективных исследований эффективности и переносимости нимесулида показывают, что изменения лабораторных биохимических показателей, свидетельствующих о патологии печени, встречаются не чаще, чем при использовании других НПВП. Так, при использовании нимесулида коротким (не более 30 дней) курсом повышение уровня АЛТ и АСТ в 2 раза и более отмечается лишь у 0,4% больных. При длительном приеме препарата (до года) частота выявления подобных изменений не превышает 1,5% [47].

В цитированном выше исследовании эффективности высоких доз НПВП при раннем РА было показано, что повышение уровня АЛТ более чем в 2 раза отмечалось лишь у 4,2% пациентов, получавших нимесулид 400 мг в течение 4 нед ( $n=72$ ) и у 4,8% пациентов при использовании диклофенака 200 мг. При этом у 12,5% из этих пациентов исходно имелась сопутствующая патология гепатобилиарной системы [31].

Большое значение для оценки реальной гепатотоксичности нимесулида может иметь российский опыт использования препарата при подагрическом артрите, ведь больные подагрой могут считаться группой лиц с высоким риском развития патологии печени. У них наблюдаются метаболические нарушения, исходное поражение печени и желчного пузыря (жировой гепатоз, желчно-каменная болезнь), алиментарные нарушения (прием

пищи, содержащей большое количество жиров), злоупотребление алкоголем.

Мы оценили влияние нимесулида на биохимические показатели функции печени у 81 мужчины (средний возраст —  $53,6 \pm 17,2$  года) с подагрическим артритом, находившегося на лечении в клинике Института ревматологии РАМН. Больные получали нимесулид в дозе 100–400 мг/сут не менее 2 нед. Исходный средний уровень АЛТ составил  $37,3 \pm 24,7$  ед. (норма до 30 ед.), АСТ  $25,4 \pm 22,9$  ед. (норма — до 30 ед.), щелочной фосфатазы (ЩФ)  $169,6 \pm 60,3$  ед. (норма до 200 ед.), при этом у 14 больных уровень АЛТ более чем в 2 раза превышал норму и составлял  $107,4 \pm 67,1$  ед. В целом в группе на фоне приема нимесулида уровень ферментов не повышался и составил: АЛТ  $33,6 \pm 21,3$  ед., АСТ  $22,03 \pm 19,4$  ед., а ЩФ  $177,4 \pm 76,4$  ед. Наиболее важным представляется анализ динамики уровня трансаминаз у больных, у которых исходно этот показатель был значительно (более чем в 2 раза) повышен. На фоне приема нимесулида в целом у этих пациентов отмечалось определенное снижение уровня ферментов (поскольку специальная гепатопротективная терапия не проводилась, это следствие соблюдения диеты и отказа от алкоголя). Лишь у 1 больного отмечалось значительное (более чем в 5 раз), но совершенно бессимптомное повышение уровня АЛТ на фоне алкогольного эксцесса. После отмены нимесулида уровень трансаминаз быстро вернулся к исходному значению. Как видно, даже у больных подагрой, имеющих повышенный риск гепатотоксических реакций, в том числе исходно повышенный уровень трансаминаз, на фоне приема нимесулида не появляются признаки повреждения печеночных клеток или холестаза [50].

*Таким образом, объективный анализ имеющихся данных не подтверждает гипотезу о более высокой, нежели у других НПВП, гепатотоксичности нимесулида.* За все время (около 10 лет) использования нимесулида в России в медицинской литературе не было представлено ни одного описания серьезных осложнений со стороны печени, вызванных этим препаратом.

Трудно избавиться от ощущения, что интерес к данной проблеме связан не только со стремлением защитить права больных, но и с жесткой конкуренцией на фармацевтическом рынке. Любопытно, но до 1998 г. (т.е. за 13 лет применения препарата) в мире было зафиксировано лишь 25 случаев гепатотоксичности нимесулида [51]. Однако в последующие 3 года (к 2001 г.) число таких сообщений увеличилось еще на 167 [47]. Можно предположить, что это связано с повышенным вниманием к этой проблеме именно тогда, когда в Европе началось активное продвижение новых с-НПВП (ближайших конкурентов нимесулида) — мелоксикама, а затем коксибов.

Итак, можно заключить, что ограничение использования нимесулида из-за редкого побочного эффекта представляется по меньшей мере нелогичным. Тем более, что на рынке остаются препараты, с которыми связано значительно большее число тяжелых осложнений со стороны печени — парацетамол и диклофенак. При этом польза от применения нимесулида (снижение риска серьезных осложнений со стороны ЖКТ) очевидна. Самый простой расчет показывает, что если мы назначаем вместо традиционных НПВП нимесулид, то на один возможный эпизод гепатотоксических осложнений, ко-

## Ф а р м а к о т е р а п и я

торый теоретически может возникнуть на фоне приема этого препарата, приходится 50 предотвращенных эпизодов кровотечения или перфорации язв. Поэтому мировое врачебное сообщество не собирается отказываться от использования нимесулида.

Не вызывает сомнения, что ограничение использования нимесулида негативно скажется на больных с РЗ. Особенно пострадают малообеспеченные пациенты,

среди которых преобладают пожилые люди с множественной сопутствующей патологией (а значит, с неизбежным сочетанием факторов риска ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений), для которых недорогой, достаточно безопасный (в плане наиболее частых побочных эффектов) и качественный генерик **найз®** — фактически единственная возможность получить эффективную противовоспалительную и обезболивающую терапию.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Myers A. Salicin in acute rheumatism. *Lancet* 1876; 2:676–7.
- Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006.
- Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. Региональная анестезия и лечение острой боли. 2006; 1: 61–75.
- Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(6): 1161–70.
- Rainer T.H. Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 1247–51.
- Innes G.D., Groskerry P., Worhigton J. et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department of acute pain. *J Emerg Med* 1998; 16: 549–56.
- Calmet J., Esteve C., Boada S. et al. Analgesic effect of intra-articular ketorolac in knee arthroscopy: comparison of morphine and bupivacaine. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc* 2004; 12: 552–5.
- Gillis J., Brogden R. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetics and therapeutics use in pain management. *Drug* 1997; 53: 139–88.
- Forrest J.B., Camu F., Greer I.A. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *British J Anaesth* 2002; 88: 227–33.
- Henderson S.O., Swadron S., Newton E. Comparison of intravenous ketorolac and meperidine in the treatment of biliary colic. *J Emerg Med* 2002; 23: 237–41.
- Martin Carrasco C., Rodriguez Vasquez M., Palacios Garsia R. A double-blind study of analgesic efficacy in kidney colic of the combination of dipyron and spasmolytic with ketorolac trometamol. *Arch Esp Urol* 1993; 46: 763–8.
- Gonzalez-Garcia C.A., Ibarra-Ibarra L.G., Barbosa-Vivanco S. Comparative study of ketorolac and dipyron administered orally in the treatment of post-operative pain. *Proc West Pharmacol Soc* 1994; 37: 121–2 (abstract).
- Верткин А.А., Вовк Е.И., Наумов А.В. и др. Некоторые вопросы дифференциального назначения лекарственных препаратов для терапии острой боли. На сайте: [www.intensive.ru](http://www.intensive.ru)
- Бунчук Н.В. Анкилозирующий спондилит: новые возможности и перспективы фармакотерапии. *Фарматека* 2006; 6: 26–31.
- Wanders A., Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756–65.
- Van Talder M., Scholten R., Koes B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000369.
- Singh G. Recent consideration in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105: 31–8.
- Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs—nice or necessary? *Rew Gastroenterol Dis* 2004; 4: 33–41.
- Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 147–56.
- Dubois R., Melmed G., Henning J., Lane L. Guidelines for the appropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 197–208.
- Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology* 2006; 14(3–4): 120–37.
- Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *PMЖ* 2001; 15: 6–8.
- Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. Editors Vein J.R., Botting R.M. William Harvey Press: 524–40.
- Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (suppl. 1): 33–8.
- Wober W., Rahlfs V., Buchl N. et al. Comparative efficacy and safety of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Int J Clin Pract* 1998; 52(3): 169–75.
- Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L. et al. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine* 2000; 25(12): 1579–85.
- Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите. *Тер арх* 2003; 5, 60–4.
- Kullich W., Niksic F., Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int J Clin Pract* 2002; suppl. 128: 24–30.
- Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res* 1999; 60, 253–65.
- Bianchi M., Broggini M. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drug* 2003; 63 (suppl. 1): 37–46.
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *PMЖ* 2006; 16: 24–9.
- Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract (suppl.)* 2004; 144: 27–32.
- Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf* 2001; 24: 1081–90.
- Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27: 411–20.
- Минушкин О.Н. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Научно-практик ревматол* 2003; 5: 72–6.
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроудуоденальная переносимость нимесулида (Нимесил, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. *Научно-практик ревматол* 2003; 1: 45–8.
- Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart* 2006; 27: 1657–63.
- Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесила у больных с подагрическим артритом. *Клин мед* 2004; 82 (12): 49–54.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. *PMЖ* 2006;

- 15: 1073–78.
40. Smolley W., Stein C., Arbogast P. et al. Underutilization of gastroprotective measures in patients receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2195–280.
41. Sturkenboom M., Burke T., Dieleman J. et al. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 23–31.
42. European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Nimesulide containing medicinal products. CPMP/1724/04. <http://www.emea.eu.int>
43. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Научно-практ ревматол* 2004; 1: 34–7.
44. Lazerow S., Abdi M., Lewis J. Drug-induced liver disease 2004. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21(3): 283–92.
45. Larson A., Polson J., Fontana R. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42(6): 1364–72.
46. HELSINN's response. На сайте: HELSINN, 2002, 12. <http://www.pharmabiz.com>.
47. Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int J Clin Pract.* 2002 suppl. 128: 30–6.
48. Banks A., Zimmerman H., Isshak K. et al. Diclofenak-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases report to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology* 1995; 22: 820–70.
49. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18–22.
50. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? *Consilium medicum* 2007; 9: 60–4.
51. Rainsford K. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflammo – pharmacology* 1998; 6: 203–21.

## Бисфосфонаты: приверженность терапии – залог успешного лечения остеопороза

**Н.В. Торощова, Л.И. Беневоленская**  
*ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Остеопороз (ОП) занимает 4-е место среди хронических заболеваний, сопровождается высокими показателями инвалидности и смертности во второй половине жизни, в результате чего общество несет значительные материальные потери. Важность проблемы ОП подтверждают данные литературы, свидетельствующие о его высокой распространенности практически во всех странах. В России среди обследованных в возрасте 50 лет и старше ОП выявлен у 30,5–33,1% женщин и 22,8–24,1% мужчин. Следовательно, каждая третья женщина и каждый пятый мужчина этой возрастной группы имеют ОП. Если пересчитать эти данные на все население России (145 167 тыс. человек – данные переписи 2002 г.), то число больных может превышать 10 млн [1]. Кроме того, постарение населения во всем мире обуславливает постоянный рост частоты ОП. Так, к 2010 г. в Европе людей старше 60 лет будет больше, чем молодых в возрасте до 20 лет, а в 2020 г. они будут составлять уже четверть всего населения. В России 16% населения старше 60 лет, а к 2015 г. прогнозируется увеличение этого показателя до 20%. Социальное значение ОП определяется его последствиями – переломами при низком уровне травмы с характерной локализацией – позвонки и трубчатые кости. В возрасте 50 лет и старше остеопоротический перелом возникает у каждой третьей женщины и каждого восьмого мужчины.

Для предотвращения прогрессирования ОП необходимо нормализовать процесс костного ремоделирования, что должно привести к увеличению или стабилизации минеральной плотности кости (МПК), улучшению качества кости и снижению частоты новых переломов. Клинически это проявляется уменьшением болевого синдрома, расширением двигательной активности, улучшением качества жизни.

В настоящее время для лечения уже развившегося ОП и предупреждения новых переломов используют

препараты, влияющие на различные звенья костного обмена. Появились новые режимы терапии, позволяющие повысить приверженность пациента лечению.

Действие антиостеопоротических препаратов, уменьшающих риск переломов, направлено на снижение костной резорбции и повышение образования новой кости. При этом сохраняется или повышается количество костной массы, повышается МПК, снижаются повышенный обмен, кортикальная порозность, поддерживается жизнеспособность остеоцитов. Лечение способствует сохранению трабекул и снижению механического стресса. Так, в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) было выявлено, что повышение МПК в позвоночнике на 6% или в бедре на 3% снижает риск переломов позвонков примерно на 39%, внепозвоночных переломов на 46% [2].

«Золотым стандартом» профилактики и лечения ОП являются бисфосфонаты (БФ) [3]. БФ относятся к дифосфоновым кислотам и являются синтетическими аналогами пирофосфатов, но отличаются от них тем, что центральный атом кислорода заменен на атом углерода (Р-С-Р- вместо Р-О-Р-связи). В структуре БФ имеются две боковые цепи: одна содержит ОН-группу, увеличивающую физико-химическое связывание БФ с гидроксиапатитом кости, а вторая определяет биологическое действие БФ на клетки. БФ ингибируют костную резорбцию за счет снижения активности и даже гибели остеокластов [4, 5], что приводит к увеличению костной массы. К наиболее активным БФ относятся препараты, содержащие атом азота в R<sub>2</sub>-боковой цепи (например, алендронат, ризедронат, ибандронат).

Эффективность лечения любыми препаратами зависит от приверженности пациента терапии, т.е. от того, как долго и насколько правильно он принимает лекарст-