

# Остеопороз: взгляд на проблему диагностики и лечения

Н.В. Торопцова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Распространенность остеопороза (ОП) в последние десятилетия неуклонно увеличивается. Официальная регистрация заболеваемости ОП началась в РФ с 1999 г. За прошедшие 10 лет общее число зарегистрированных случаев ОП среди взрослых жителей России увеличилось более чем в 3 раза, однако эти показатели не являются истинными, поскольку пациенты часто обращаются к врачу уже с осложнениями ОП — переломами. В настоящее время приоритетными для лечения ОП являются препараты, влияющие на различные патогенетические механизмы заболевания. В течение последнего десятилетия ведущее место в лечении и профилактике ОП заняли бисфосфонаты. Комбинация алендроната с витамином D<sub>3</sub> в одной таблетке — шаг вперед в терапии ОП, поскольку, помимо патогенетического лечения, она дополнительно обеспечивает организм витамином D<sub>3</sub>.*

**Ключевые слова:** остеопороз, бисфосфонаты, алендронат.

**Контакты:** Наталья Владимировна Торопцова [toroptsova@mail.ru](mailto:toroptsova@mail.ru)

## OSTEOPOROSIS: A VIEW OF THE PROBLEM OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

N. V. Toroptsova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The incidence of osteoporosis (OP) has steadily increased in the past decades. Its official morbidity registration has been initiated in the Russian Federation since 1999. There has been a more than 3-fold rise in the total notified cases of OP among Russia's adults in the past 10 years; however, these figures are not true since patients frequently seek medical advice for the OP complications — fractures. The medications that affect different mechanisms of the disease are now of priority in the treatment of OP. Biphosphonates have occupied a prominent place in the treatment and prevention of OP over the past decade. A combination of alendronate and vitamin D<sub>3</sub> in the same tablet is a step forward in the therapy of OP since, in addition to its pathogenetic treatment, it additionally provides the organism with vitamin D<sub>3</sub>.*

**Key words:** osteoporosis, biphosphonates, alendronate.

**Contact:** Nataliya Vladimirovna Toroptsova [toroptsova@mail.ru](mailto:toroptsova@mail.ru)

Остеопороз (ОП) называют эпидемией 21 века, что обусловлено его высокой распространенностью, которая неуклонно увеличивается. Эпидемиологические исследования в России показали, что среди обследованных лиц в возрасте 50 лет и старше ОП выявляется у каждой 3-й женщины и каждого 5-го мужчины. Отмечаемое постарение населения планеты приведет к дальнейшему росту частоты заболевания, в том числе и в нашей стране.

Значение ОП для общества связано с его осложнениями — переломами периферических костей и позвонков, что обуславливает значительный подъем заболеваемости, инвалидизации и смертности среди лиц пожилого возраста и требует больших затрат на здравоохранение.

Официальная регистрация заболеваемости ОП началась в РФ с 1999 г. За прошедшие 10 лет общее число зарегистрированных случаев ОП среди взрослых жителей России увеличилось более чем в 3 раза (с 31 500 до 106 357 человек), однако эти показатели нельзя считать истинными, поскольку очень часто пациенты обращаются к врачу уже с осложнениями ОП (переломы), которые имеют свой шифр для кодирования. Кроме того, низкий уровень знаний об ОП у населения приводит к тому, что пациенты крайне редко обращаются в лечебные учреждения с целью раннего выявления, лечения и профилактики ОП.

При ОП нет характерных клинических проявлений, кроме переломов. В связи с этим знание и учет факторов рис-

ка при диагностике, организации профилактики и определении тактики лечения ОП приобретает особое значение. В соответствии с клиническими рекомендациями [1] следует выделять факторы риска, ассоциирующиеся с ОП, и факторы риска переломов костей, поскольку они могут различаться.

### Основные факторы риска развития ОП и переломов костей (уровень доказательности):

- предшествующие переломы (A);
- возраст старше 65 лет (A);
- низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ; A);
- женский пол (A);
- индекс массы тела 20 кг/м<sup>2</sup> и/или масса < 57 кг (A);
- склонность к падениям (A);
- наследственность (семейный анамнез остеопороза; A);
- системный прием глюкокортикоидов (ГК) более 3 мес (A);
- гипогонадизм у мужчин и женщин (A);
- курение (A);
- недостаточное потребление кальция (A);
- дефицит витамина D (A);
- злоупотребление алкоголем (A);
- сахарный диабет 2-го типа (A);
- ревматоидный артрит (A);
- целиакия (A);
- низкая физическая активность (B);

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- длительная иммобилизация (В);
- белая (европеоидная) раса (В);
- период времени до 5 лет с момента предыдущего перелома (В);
- снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации (В).

**Основные факторы риска падений:**

- немощность (А);
- низкая физическая активность (А);
- нарушения зрения (В);
- снижение клиренса креатинина (В);
- нарушения сна (В).

Сочетание нескольких факторов риска развития ОП у одного пациента имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск перелома возрастает.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики является измерение МПКТ (денситометрия) с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, когда оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади ( $\text{г}/\text{см}^2$ ). К стандартным методам исследования относится денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, так как на основании многочисленных методов оценки было показано, что распространенность переломов коррелирует с показателями МПКТ в этих областях. Определение ОП разработано ВОЗ для женщин европеоидной расы и основано на определении МПКТ этих областей и выражается в стандартных отклонениях (SD) от средних показателей пиковой костной массы у молодых здоровых лиц (Т-критерий; см. таблицу).

*Диагностика ОП, основанная на критериях ВОЗ*

Диагноз	Показатели МПКТ
Норма	Снижены не более чем на 1 SD по сравнению с пиковой костной массой
Остеопения	Снижены на 1 – 2,5 SD по сравнению с пиковой костной массой
ОП	Снижены более чем на 2,5 SD по сравнению с пиковой костной массой
Тяжелый ОП	Снижены более чем на 2,5 SD по сравнению с пиковой костной массой и наличие в анамнезе 1 и более переломов

Целью программы «Денситометрия», проведенная в 2005–2007 гг., была оценка показателей выявления ОП в учреждениях здравоохранения у пациенток, имеющих как минимум один фактор риска его развития, а также желание лечиться. В результате денситометрическое обследование прошли 3870 женщин старше 50 лет. ОП по критериям ВОЗ был диагностирован у 32% из них, а остеопения – у 35%. Вернулись на повторную консультацию с результатами обследования для получения рекомендаций врача лишь 1384 (36%) обследованных, у 20% из которых была нормальная МПКТ. Таким образом, более половины пациенток нуждались в профилактике и лечении, но не обратились к врачу, не получили адекватную терапию.

Другое пилотное исследование, проведенное в лаборатории остеопороза НИИ ревматологии РАМН, показало, что среди 96 опрошенных, страдающих ОП в течение  $5,5 \pm 3,2$  года, длительную терапию (3 года и более) получали 44%, в течение 2 лет и 1 года – соответственно 19 и 20%, при этом отмечалась корреляция между длительностью ОП в анамнезе и

продолжительностью лечения ( $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ). Среди анкетированных 54% имели в анамнезе перелом, произошедший после 50 лет. Наличие перелома повлияло на решение принять противоостеопоротическую терапию только у 49% пациентов. Получали когда-либо кальций и витамин D 57% опрошенных, альфакальцидол – 40%, миакальцик – 22%, ибандронат и стронция ранелат – по 15%, алендронат и ксидифон – по 14%. Средняя продолжительность терапии этими препаратами составила соответственно  $2,4 \pm 2,8$ ;  $2,5 \pm 2,7$ ;  $0,8 \pm 1,1$ ;  $0,4 \pm 0,3$ ;  $0,9 \pm 0,4$ ;  $2,4 \pm 0,5$  и  $1,0 \pm 1,1$  года. В течение заболевания 57% пациентов получали только кальций и витамин D и/или альфакальцидол, а активную антирезорбтивную терапию – лишь 37%. Только 34% пациентов с ОП принимали препарат в соответствии с рекомендациями врача в течение 1 мес до опроса. 84% пациентов, которым назначали патогенетическую терапию, покупали лекарственные препараты самостоятельно, из них 41% также получали отдельные препараты по льготным рецептам, а 45% лечились лекарствами только из льготного списка. Но наиболее важно то, что 17% опрошенных никогда не получали лечения, включая препараты кальция и витамина D. При этом только 10,5% из них отметили, что причиной этого была высокая стоимость препарата, а 19% – указали на большое количество лекарств, принимаемых для лечения сопутствующих заболеваний.

Таким образом, эта работа показала недостаточную информированность населения об ОП и его осложнениях, а также низкую приверженность лечению, что неминуемо ведет к росту заболеваемости, высокой инвалидизации и смертности во второй половине жизни, а также к значительным материальным потерям общества в целом.

В настоящее время приоритетными в лечении ОП являются препараты, влияющие на различные патогенетические механизмы его развития. Известно, что при ОП нарушается костное ремоделирование, в результате процессы костной резорбции превалируют над процессами костеобразования и это становится причиной необратимой потери костной ткани, приводя к перфорации трабекул в месте резорбции, а следовательно, к нарушениям микроархитектоники кости и снижению ее плотности. Таким образом, очевидно, что активация остеокластов – клеток, отвечающих за костную резорбцию, является важным звеном в патогенезе ОП, а эффективность лечения и профилактики будут существенным образом зависеть от того, в какой мере с помощью различных препаратов удастся уменьшить количество и активность этих клеток.

Сегодня бисфосфонаты рассматриваются как препараты первой линии в профилактике и лечении ОП. В 2009 г. исполнилось 40 лет с тех пор, как бисфосфонаты начали применять в клинической практике, но впервые о них узна-

ли более 100 лет назад. Так, 1897 г. Н. von Baeyer и K.S.Hoffmann [2] синтезировали первый бисфосфонат — 1-гидрокси-1,1-этилиден-бисфосфонат динатриевую соль (этидронат), однако коммерческого применения это соединение не имело вплоть до конца 50-х годов прошлого столетия, когда в 1960 г. В. Blazer и К.Н. Worms [3] сообщили об использовании бисфосфонатов как комплексообразующего вещества с кальцием и магнием в моющих средствах. Затем компания «Procter & Gamble» представила данные о применении этидроната для предотвращения образования зубного камня без повреждения эмали зубов [4].

Бисфосфонаты относятся к дифосфоновым кислотам и являются синтетическими аналогами пирофосфатов, а структурное сходство с гидроксиапатитом кости делает их устойчивыми к химическому и ферментативному гидролизу и способными адсорбироваться на поверхности гидроксиапатитных кристаллов. Бисфосфонаты длительно сохраняются в кости (до 10 лет и более), пока старая кость не заменится новой в ходе постоянно протекающего процесса костеобразования [13].

В настоящее время наибольшее применение в клинической практике получил алендронат (алендроновая кислота, или 4-амино-1-гидроксибутилен-бис-фосфоновая кислота), относящийся к азотсодержащим бисфосфонатам, механизм действия которых связан с ингибированием фарнезилпирофосфатсинтетазы. В результате нарушается синтез фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата, участвующих в пренилировании сигнальных белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов и приводящих к снижению их активности и апоптозу, что уменьшает костную резорбцию [5, 6].

Накоплено большое количество клинических данных, свидетельствующих об эффективности 10 мг алендроната для лечения и профилактики ОП. Проведенные 3–5-летние рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность назначения алендроната для лечения ОП. Наиболее крупные из них FOSIT — многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включавшее 1908 женщин в постменопаузе с ОП, получавших ежедневно в течение 12 мес 10 мг алендроната [7], и исследование FIT — многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в которое вошло 2027 женщин в постменопаузе, получавших 5 мг и 10 мг алендроната в течение 3 лет [8], а также длительное 10-летнее наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 и 10 мг алендроната ежедневно либо находившихся в группе плацебо [9]. Прием алендроната повышал МПКТ на 5,4 — до 3,7% во всех областях измерения достоверно снижал риск переломов различной локализации на 50% (позвонок — на 47%, бедро — на 51–56% и предплечья — на 48%), а у лиц с переломами позвонков в анамнезе в 64% случаев уменьшал прогрессирование их деформаций. При этом эффективность лечения не зависела от возраста, начальной МПКТ и числа предшествующих переломов. При изучении биопсийного материала, подвздошной кости не выявлено признаков остеопороза.

Исследования, проведенные в России, также показали эффективность применения 10 мг алендроната [10–12]. По данным Л.Я. Рожинской и соавт. [10], достоверный прирост МПКТ в L<sub>1-IV</sub> составил 7,84%, а в шейке бедра — 2,12%;

И.А.Скрипникова [11] привела аналогичные данные (8,2 и 3% соответственно). Работа, выполненная в НИИ ревматологии РАМН, также продемонстрировала эффективность 10 мг алендроната при проведении рандомизированного плацебоконтролируемого исследования. Так, прирост МПКТ составил 5,3% в L<sub>1-IV</sub>, 3% — области шейки бедра, 5% — в области трохантера [12].

Прекращение терапии алендронатом после 5 лет лечения (в первые 2 года — 20 мг/сут, а затем 3 года — 5 мг/сут) не привело к значимому снижению МПКТ позвоночника в течение последующих 5 лет. В то же время наблюдалось повышение потерь костной плотности в шейке и общем показателе бедра, однако они оставались статистически значимо выше по сравнению с показателями при включении в исследование [9].

Сравнительный анализ эффективности алендроната в дозе 70 мг в неделю и 10 мг/сут, проведенный у 1258 больных с постменопаузальным ОП, показал сопоставимый эффект обеих доз уже через 12 мес лечения в отношении показателей МПКТ, как в поясничном отделе позвоночника (+5,1 и +5,4% соответственно), так и в шейке бедра (+2,3 и +2,9% соответственно) и других областях проксимального отдела бедра и всего тела [14]. Через 24 мес прирост МПКТ составил 6,8 и 7,4% соответственно в позвоночнике, 4,1 и 4,3% в общем показателе бедра [15]. В биопсийном материале не выявлено признаков остеопороза. 2-летнее наблюдение за пациентками, получавшими различные дозы алендроната, показало, что частота переломов при дозе 70 мг в неделю была 7,3%, а при дозе 10 мг/сут — 7,0% [15]. Частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) была меньшей при приеме 70 мг алендроната.

Терапия алендронатом сопровождалась значительным приростом МПКТ и уменьшением переломов позвонков у мужчин, страдающих ОП. Так, в целом прирост МПКТ в конце 3-го года лечения составил 8,8%, а шейке бедра — 4,2%, однако данных о переломах не было. Кроме того, алендронат — препарат первой линии для профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП. В дозе 5–10 мг/сут он достоверно увеличивает МПКТ позвоночника, большого вертела и шейки бедра через 2 года лечения, при этом доказано достоверное снижение риска переломов позвонков.

Опубликованы результаты 7 метаанализов, в которых объединены данные 17 различных рандомизированных клинических исследований (РКИ) для оценки влияния алендроната на снижение риска переломов (позвонок, бедро, запястья и всех внепозвоночных локализаций) у женщин в постменопаузе. Снижение риска переломов позвонков на 40–64% продемонстрировано в 3 метаанализах, переломов бедра на 30 — 55% — в 5 метаанализах, переломов запястья на 16–61% — в 3 метаанализах, а всех внепозвоночных переломов на 14–49% — в 5 метаанализах в зависимости от общего количества вошедших в анализ пациентов, тяжести ОП и дозы препарата.

Противопоказаниями для терапии алендронатом являются гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, наличие заболеваний пищевода (например, ахалазия или стриктура). Гипокальциемия и другие нарушения минерального обмена должны быть скорректированы до начала лечения алендронатом. У пациентов с легкой и умеренной по-

чечной недостаточностью (при значении клиренса креатинина > 35 мл/мин) коррекции дозы не требуется, при показателе клиренса креатинина < 35 мл/мин препарат следует назначать с осторожностью [5].

По многочисленным данным, среди лиц, страдающих ОП, много пациентов с низким уровнем витамина D. Учитывая невысокую приверженность лечению при любых хронических заболеваниях, в том числе при ОП, был разработан комбинированный препарат — алендронат 70 мг и витамин D 2800 МЕ (недельная доза). В рандомизированном клиническом исследовании продолжительностью 15 нед было показано, что сочетание этих компонентов в одной таблетке не снижает антирезорбтивную эффективность алендроната и позволяет поддерживать достаточный уровень витамина D в сыворотке крови. Не отмечено развития гиперкальциемии или гиперкальциурии. Переносимость комбинированного препарата была сопоставима с таковой монотерапии алендронатом.

На фоне широкого использования бисфосфонатов в клинической практике появились данные о связи этой терапии с остеонекрозом челюсти (ОЧ). Как правило, ОЧ сопровождается прогрессирующей болью, однако в трети случаев может протекать без боли и проходить без лечения. Первоначально ОЧ был описан у онкологических больных, получавших высокие дозы внутривенных азотсодержащих бисфосфонатов. Этиология ОЧ остается неизвестной, однако важными факторами риска являются стоматологические заболевания и травма. В большинстве случаев ОЧ возникал после экстракции зуба, других инвазивных процедур в ротовой полости или при плохой подгонке зубного протеза. L.M. Hess и соавт. [16] проанализировали 99 случаев ОЧ у неонкологических пациентов, получавших терапию бисфосфонатами: 85 — с ОП, 10 — с болезнью Педжета, 2 — с ревматоидным артритом, 1 — с сахарным диабетом и 1 — с фиброзной дисплазией верхней челюсти. Средний возраст пациентов составил 69,4 года, 87,3% были женщины, 83,3% получали пероральные бисфосфонаты. Из 63 больных, обратившихся за помощью к стоматологу, у 88,9% развитию ОЧ предшествовали стоматологические процедуры. 71% пациентов получал по крайней мере еще один препарат, который влиял на костный обмен. У 81,3% больных были сопутствующие заболевания. Таким образом, развитие ОЧ могло быть связано с влиянием многих факторов, а не только с приемом бисфосфонатов. Терапия ОЧ носит консервативный характер (противомикробные средства для полоскания рта и антибиотики для лечения вто-

ричной инфекции). У пациентов с ОП, принимающих низкие дозы бисфосфонатов, не требуется специальных мер предосторожности, но их нужно проинформировать о риске, хотя и незначительном, этого осложнения.

При лечении бисфосфонатами не выявлено повышения риска острого коронарного синдрома, внезапной смерти, инсультов, тромбоэмболии легочной артерии, венозных тромбоэмболий, однако имеются два сообщения об увеличении частоты фибрилляции предсердий. Одно из них принадлежит авторам FIT-исследования, которые подвергли повторному анализу собственные данные и сообщили о тенденции к увеличению риска фибрилляции предсердий у пациентов, получавших алендронат (ОШ = 1,26, 95% ДИ 0,96, 1,66) [17].

В 2008 г. опубликованы результаты популяционного исследования «случай—контроль», в котором использовали медицинскую базу данных Дании и которое включало 13 586 больных с фибрилляцией предсердия и 68 054 лиц контрольной группы [18]. У получавших во время исследования бисфосфонаты (этидронат или алендронат) выявлено 435 (3,2%) случаев фибрилляции и трепетания предсердий, а в контрольной группе, состоявшей из 1958 обследованных — 2,9%. Частота использования этидроната и алендроната не различалась между группами. Скорректированный относительный риск у принимавших и никогда не применявших бисфосфонаты составил 0,95 (95% ДИ 0,84; 1,07). Относительный риск у недавно начавших лечение не отличался от риска в группе длительно получавших эти препараты — 0,75 (95% ДИ 0,49; 1,16) и 0,96 (95% ДИ 0,85; 1,09) соответственно ( $p > 0,05$ ). Риск не различался у принимавших этидронат — 0,94 (95% ДИ 0,78; 1,13) и алендронат — 0,96, (95% ДИ 0,82; 1,12). Не выявлена взаимосвязь между количеством назначений бисфосфонатов и риском фибрилляций и трепетаний предсердий. Относительный риск для 1–3 назначений составил 1,05 (95% ДИ 0,86; 1,27), 4–9 — 1,07 (95% ДИ 0,92; 1,25), 10 или более — 0,90 (95% ДИ 0,79; 1,03). В итоге не определено увеличения риска фибрилляции и трепетания предсердий на фоне приема этидроната и алендроната.

Таким образом, сегодня алендронат является «золотым стандартом» терапии ОП — он широко применяется для профилактики и лечения постменопаузального ОП, в частности сенильной его формы, у женщин и мужчин, а также глюкокортикоидного ОП. Комбинация алендроната с холекальциферолом — шаг вперед в терапии ОП, поскольку обладает очень важным свойством — дополнительно обеспечивает организм витамином D.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение». Под ред. проф. Л.И.Беневоленской и проф.О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;272 с.
2. Von Baeyer H., Hoffmann K.S. Acetodiphosphoriga sauer. Ber 1897;30:1973.
3. Blazer B., Worms K.H. Application of organic acylation products of phosphorus or their derivatives as complexing agents for metal ions. Henkel&Cie G.m.b.H., Germany 1, 082,235, 1960; May 25.
4. Francis M.D., Briner W.W. The effect of phosphonates on dental enamel in vitro and calculus formation in vivo. Calcif Tissue Res 1973;11:1–9.
5. Fisher J.E., Rodan G.A., Reszka A.A. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. Endocrinology 2000;141:4793–6.
6. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Curr Pharm Des 2003;9:2643–58.
7. Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A. et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. Osteoporos Int 1999;9:461–8.
8. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. Fit research group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4118–24.
9. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P. et al. Ten year's experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:1189–99.
10. Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Марова Е.И. и др. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом фосамаксом (алендронатом). Остеопороз и остеопатии 1998;2:28–32.

11. Скрипникова И.А., Косматова О.В. Результаты длительного лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом — фосамаксом. Остеопороз и остеопатии 2004;1:16—19.
12. Баркова Т.В., Беневоленская Л.И., Бакулин А.В. Изучение эффективности и переносимости препарата фосамакс у женщин с постменопаузальным остеопорозом по сравнению с плацебо. Остеопороз и остеопатии 1998;2:33—6.
13. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease (from laboratory to the patients). London: Academic Press 2000;212 p.
14. Schnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000;12:1—12.
15. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for treatment of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2002;17:1988—96.
16. Hess L.M., Jeter J.M., Benham-Hutchins M. et al. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med 2008 Jun;121(6):475—83.
17. Cummings S.R., Schwartz A.V., Black D.M. Alendronate and atrial fibrillation. N Engl J Med 2007;356(18):1895—6.
18. Sorensen H.T., Christensen S., Mehnert F. et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. BMJ 2008 Apr 12;336(7648):813—6.

## Лефлуномид при ревматоидном артрите: актуальные вопросы практического применения

Ю.А. Олюнин

НИИ ревматологии РАМН, Москва

За время клинического использования лефлуномида (ЛФ) было показано, что в целом результаты его назначения в повседневной практике сопоставимы с таковыми, полученными при клинических испытаниях. Препарат обеспечивает существенное улучшение примерно у 50—55% больных ревматоидным артритом (РА) и позволяет длительно контролировать активность заболевания. Частота нежелательных явлений при использовании ЛФ ниже, чем при назначении других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В большинстве случаев они не представляют серьезной угрозы для больного и не требуют отмены препарата. Продолжительность лечения ЛФ во многом определяется тяжестью заболевания у конкретного больного и квалификацией врача. При использовании стандартной схемы лечения ЛФ требуется около 6 мес наблюдения, чтобы достоверно оценить эффект терапии. Если же насыщающая доза не применяется, то этот промежуток может оказаться еще более длительным. Назначение ЛФ в сочетании с метотрексатом (МТ) тем больным, которые без эффекта получали МТ, дает лучшие результаты, чем продолжение монотерапии МТ, и не приводит к существенному увеличению числа нежелательных явлений. В повседневной практике ЛФ показал хорошие результаты и в сочетании с биологическими препаратами (БП). Накопленный к настоящему времени опыт клинического применения ЛФ позволяет рекомендовать его для широкого использования при любых вариантах РА как для базисной монотерапии, так и в комбинации с другими традиционными БПВП и БП.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, лефлуномид, нежелательные явления.

**Контакты:** Юрий Александрович Олюнин [olyunin@mail.ru](mailto:olyunin@mail.ru)

### LEFLUNOMIDE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: URGENT MATTERS OF PRACTICAL USE

Yu.A. Olyunin

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The period of clinical application of leflunomide (LF) has indicated that by and large the results of its use in the routine practice are comparable with those obtained during clinical trials. The drug provides a considerable improvement in about 50—55% of patients with rheumatoid arthritis (RA) and permits a long monitoring of the disease activity. The rate of adverse reactions (AR) in the use of LF is lower than that in the administration of essential anti-inflammatory drugs (EAID). In most cases, ARs offer no serious threat to a patient and require no drug discontinuation. The duration of LF therapy is largely determined by the severity of the disease in a specific patient and by the qualification of a physician. The application of the standard LF treatment regimen takes about 6 observational months to provide a valid evaluation of the effect of the drug. If its saturated dose is not given, this interval may be much longer. The use of LF in combination with methotrexate (MT) in the patients who have benefited from MT yields better results than continued MT monotherapy and causes no significant increase in the number of AR. In the routine practice, LF has also shown good results when used in combination with biologicals. The currently gained clinical experience with LF enables the latter to be recommended for wide application in any types of RA both as basic monotherapy and in combination with other EAIDs and biologicals.

**Key words:** rheumatoid arthritis, leflunomide.

**Contact:** Yuri Aleksandrovich Olyunin [olyunin@mail.ru](mailto:olyunin@mail.ru)