



Новости Конгресса Европейской противоревматической лиги EULAR'2016 в Лондоне (8-11 июня 2016 года)

Первый конгресс EULAR состоялся в 2000 году в Ницце, и с тех пор этот научный форум проходит ежегодно, являясь наиболее значительным событием в календаре мировой ревматологии. Эти традиционные встречи ревматологов предоставляют уникальную возможность для обмена научной и клинической информацией, улучшают взаимодействие между пациентами, врачами, учеными и работниками системы здравоохранения. Интерес к EULAR подтверждается чрезвычайно быстро растущим количеством участников и поданных тезисов. Это отчасти отражает повышенный интерес к заболеваниям опорно-двигательного аппарата, рост частоты которых наблюдается во всех странах мира.

Целью конгрессов EULAR является обеспечение на высоком уровне условий для научного, образовательного и социального обмена между специалистами, занимающимися ревматологией, для поддержания прочных связей с пациентскими организациями и достижения прогресса в клиническом лечении лиц с ревматическими заболеваниями.

Традиционно конгрессы EULAR проходят в мае-июне в одной из столиц Европы. За последние 3 года Европейские конгрессы ревматологов принимали Париж, Мадрид, Рим. В этом году Конгресс EULAR состоялся в столице Великобритании — Лондоне — с 8 по 11 июня 2016 года.

На Конгрессе EULAR'2016 был вновь представлен для обсуждения широкий круг вопросов, включая клинические инновации и достижения фундаментальной науки. Центральными направлениями работы конгресса были стендовые доклады и стендовые туры с организацией интерактивных обсуждений между участниками. Предполагается, что встреча в Лондоне будет способствовать дальнейшему укреплению репутации конгрессов EULAR как самого инновационного и информативного места для проведения клинических исследований для практикующего врача. А эlegantность столицы Великобритании с ее архитектурными памятниками, галереями, театрами и атмосферой обеспечила отличный фон для клинических обменов, международных коллабораций и налаживания дружеских отношений.

В этом году в рамках конгресса было представлено более 4 тыс. тезисов участников из более чем 90 стран мира. Из них 56% были приняты для представления и еще 27% — для публикации. 314 представленных тезисов были приняты в качестве устных выступлений; организовано более 200 сессий и стендовые туры с 350 докладчиками. 10 сессий были посвящены проблемам пациентских организаций и в целом работе с пациентами, 11 сессий — социальным проблемам в ревматологии, 13 сессий было проведено для организаторов здравоохранения и младших специалистов, кроме того, состоялись 5 заседаний общественной организации PARE (People with Arthritis / Rheumatism in Europe). Научная программа включала также WIN- и HOT-сессии, сфокусировав внимание на различных аспектах современного развития клинической науки (WIN-session) и новейших достижениях в ежедневной практике ревматологов (HOT-session). Организовано также 32 научных сателлитных симпозиума, которые поддержали фармацевтические компании.

На церемонии открытия Конгресса Президент EULAR профессор Gerd R. Burmester (Германия) наградил исследователей за новейшие разработки и инновации в ревматологии. Награды EULAR получили лучшие экспериментальные работы и клинические исследования.

• **Gulsah Akdemir (Нидерланды)** — 5-летняя оценка лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА) и недифференцированным артритом на основании шкалы активности (DAS) продемонстрировала одинаковые результаты в достижении ремиссии (старт терапии

с метотрексата и высокой дозы глюкокортикоидов (ГК) с последующим снижением) — в среднем в течение 4 мес пациенты достигли DAS 1,6; а пациенты с недифференцированным артритом достигали ремиссии со свободой от заболевания.

• **Xenofon Baraliakos (Германия)** — обнаружил (путем проведения магнитно-резонансной томографии — МРТ и костной биопсии), что жировые и воспалительные клетки обуславливают и формируют жировую инфильтрацию и повреждение кости, а также симптомы отека костного мозга (согласно данным МРТ) у больных с давним анкилозирующим спондилитом (АС).

• **Lindsay Megan Belvedere (Канада)** — продемонстрировала, что внедрение стратегии ранней диагностики и лечения пациентов с гигантоклеточным артериитом привело к значительному снижению смертности от этого заболевания в Канаде в 2005-2014 гг. по сравнению с 1997-2004 гг. Смертность в течение 1997-2004 гг. составляла 373,7 случая на 1000 человеко-лет, в 2005-2015 гг. — 87,5 случая на 1000 человеко-лет.

• **Raquel Campanilho-Marques (Португалия)** — получила награду за крупнейшее исследование по изучению эффективности и безопасности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α в лечении большой когорты пациентов с ювенильным дерматомиозитом (66 пациентов). Средняя продолжительность лечения — 2,76 года; было зафиксировано значительное улучшение состояния кожи и мышц.

• **Uta Kiltz (Германия)** — получила награду за валидацию и оценку достоверности индекса здоровья ASAS как надежного и воспроизводимого показателя оценки тяжести спондилоартрита (СпА). 17 вопросов анкеты здоровья были разработаны для измерения функционирования и здоровья больных с СпА с целью более четкого определения воздействия болезни у этих пациентов. Оценку прошли 1548 больных с СпА в 33 центрах в 23 странах.

• **Athimalaipet Ramanan (Великобритания)** — награжден за представленные доказательства превосходства комбинации адалимумаб + метотрексат по сравнению с монотерапией метотрексатом при лечении ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), ассоциированного с увеитом. Исследование было прекращено досрочно, после того как в ходе промежуточного анализа было продемонстрировано 75% снижение риска неудач на фоне применения адалимумаба с метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом.

• **Sungsin Jo (Южная Корея)** — получил награду за серию работ, в которых показано, что блокирование ИЛ-23 уменьшает эндоплазматический стресс, активность остеобластов и экспрессию ИЛ-23 на человеческих остеобластах у пациентов с АС. Цель проведенного исследования — предотвратить прогрессирование костных анкилозов при АС путем влияния на функцию остеобластов. Активность остеобластов и экспрессия фактора транскрипции (RUNX2), связанного с дифференцировкой остеобластов, были значительно снижены с помощью блокаторов ИЛ-23, но не ингибиторов ФНО α .

• **Amity Roberts (Великобритания)** — награжден за изучение однонуклеотидного полиморфизма ИЛ-23R, что может влиять на количество клеток Th1 и, таким образом, воздействовать на восприимчивость к АС. Этот полиморфизм был обнаружен в области между IL23R и IL12RB2. Лица с «аллелью риска» для АС имели большее количество ИФ γ -секретирующих Th1, чем здоровые.

• **Michal Rudnik (Швейцария)** — установил, что моноциты периферической крови у пациентов с системным склерозом и миокардиальным фиброзом способны вызывать дифференциацию миофибробластного фенотипа и достигать активации клеток через различную экспрессию микроРНК. Целью исследования было выяснить роль специфических микроРНК как регуляторов функции иммунных клеток в патофизиологии вовлечения сердца у пациентов с системным склерозом.

• **Grant Schuler (США)** — описал, каким образом микроРНК регулируют ИЛ-10-индуцированную экспрессию CD163 человеческих макрофагов при системном варианте ЮИА. Ученый показал, что CD163 (hemoglobin scavenger receptor) служит в качестве маркера активированных моноцитов и макрофагов у детей с активным системным ЮИА и характеризует появление синдрома активации макрофагов.

• **Martijn van den Bosch (Нидерланды)** — продемонстрировал роль белка WISP1, который активируется каноническим путем Wnt, в развитии патологических симптомов при остеоартрите (ОА).

• **Matteo Vecellio (Великобритания)** — награжден за идентификацию однонуклеотидного полиморфизма (SNP, rs4265380) гена RUNX3, который имеет специфический эффект на транскрипционную регуляцию моноцитов, потенциально определяющих терапевтические мишени для лекарственных воздействий при АС.

Однако Конгресс в Лондоне запомнится, скорее всего, презентацией рекомендаций, которые либо обновлены, либо впервые увидели свет. Итак, на Конгрессе EULAR'2016 были представлены:

- классификационные критерии артралгий, клинически подозреваемых как РА;
- обновленные рекомендации EULAR (2016) по ведению пациентов с ранними артритом;
- обновленные рекомендации EULAR (2016) по лечению РА синтетическими и биологическими болезнью-модифицирующими препаратами;
- обновленные рекомендации ASAS/EULAR по ведению пациентов с аксиальным СпА;
- обновленные рекомендации EULAR (2008) по ведению пациентов с фибромиалгией;
- обновленные рекомендаций EULAR (2008) по ведению пациентов с болезнью Бехчета;
- рекомендации EULAR/ERA-EDTA по ведению пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (AAB);
- рекомендации EULAR/EFORT по профилактике и лечению остеопоротических переломов у лиц старше 50 лет;
- рекомендации EULAR по ведению паци-



И.Ю. Головач

ентов с кардиоваскулярным риском при РА и других воспалительных артропатиях;

• рекомендации EULAR по планированию семьи, репродуктивной помощи, гестации, родам и менопаузе у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом;

• рекомендации EULAR по лечению системного склероза;

• обновленные рекомендации EULAR по диагностике и лечению подагры;

• рекомендации EULAR по выбору противоревматических препаратов до беременности, во время беременности и грудного вскармливания.

Чрезвычайно важными с клинических позиций являются классификационные критерии артралгий, клинически подозреваемых как РА. На Конгрессе был представлен черновой вариант данных критериев. Как известно, РА развивается в несколько этапов, в том числе выделяют фазу артралгии без клинически явного артрита. Эта фаза не определена с точки зрения специфических симптомов и затрудняет соответствующее разграничение пациентов. Клинический опыт является ценным инструментом для выявления пациентов с артралгиями, подверженных риску развития РА. Целевая группа EULAR по созданию классификационных критериев артралгий, клинически подозреваемых как РА, включала 18 ревматологов, 2 пациентов, 3 специалистов в области медицины из разных стран Европы.

Первоначально было отобрано 55 симптомов, которые после статистического анализа оформлены в 16 важных дифференциальных признаков. Наличие именно этих признаков может указать, что артралгия является клинически значимой с позиций развития РА:

- недавнее начало (продолжительность артралгий <1 года);
- локализация симптомов в пястно-фаланговых суставах;
- локализация симптомов в плюсне-фаланговых суставах;
- локализация симптомов в нескольких группах мелких суставов;
- симметричность симптомов;
- 4-10 суставов с симптомами;
- утренняя скованность длительностью ≥ 60 мин;
- наибольшая выраженность симптомов в утреннее время суток;
- улучшение симптомов на протяжении дня;
- увеличение количества болезненных суставов с течением времени;
- наличие у пациента в анамнезе эпизодов набухших мелких суставов кисти рук;
- трудности при сжатии кисти в кулак;
- локальная болезненность при обследовании вовлеченных в процесс суставов;

- наличие родственников первой степени родства с РА;
- положительный тест сжатия пястно-фаланговых суставов;
- положительный тест сжатия плюсне-фаланговых суставов.

Позже были отобраны 7 основных критериев, на которых может базироваться клиническая и дифференциальная диагностика в случае возникновения артралгии без проявлений артрита (табл. 1). Данные симптомы со значительно большей частотой встречаются у пациентов с артралгией, клинически подозреваемой как РА. Чувствительность выделенных критериев (>90%): ≥3 критериев. Специфичность выделенных критериев (>90%): ≥4 критериев.

На Конгрессе также был озвучен первый вариант обновленных рекомендаций EULAR (2008) по ведению болезни Бехчета. Первые рекомендации по ведению и лечению таких пациентов были опубликованы в 2008 г. Необходимость обновления рекомендаций связана с накоплением новых данных о роли и эффективности ингибиторов ФНО в лечении болезни Бехчета. Если ранее они рекомендовались только пациентам с резистентным течением болезни, то согласно данным рекомендациям ингибиторы ФНО (инфликсимаб, этанерцепт) показаны как стартовое лечение в определенных клинических ситуациях. Установлено также место нового препарата апремиласта (Отезла) — селективного ингибитора фосфодиэстеразы; обсуждается роль и место ингибиторов ИЛ-1 и ИЛ-6, а также антикоагулянтов. Целевая группа планирует опубликовать обновленные рекомендации в журнале Annals of the Rheumatic Diseases до конца 2016 г.

Прозвучали также обновленные рекомендации по ведению ААВ. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз (синдром Чарга-Стросс) традиционно относят к группе васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA, АНЦА). Распространенность этих васкулитов в мире оценивается в 46-184 случая на 1 млн населения. Предыдущие рекомендации в отношении васкулитов сосудов мелкого и среднего калибра были опубликованы в 2008 г. Как отметил доктор Макс Йейтс, представляя последние обновленные рекомендации, данное руководство разработано совместно с Европейской почечной ассоциацией и Европейской ассоциацией по диализу и трансплантации (ERA-EDTA). Основой для пересмотра стали последние достижения в ведении таких пациентов: за последние 5 лет было опубликовано 1691 исследование, посвященное проблеме ААВ, а также обнадеживающие положительные результаты исследований ритуксимаба.

В 15 новых рекомендаций включены положения относительно ведения и наблюдения пациентов, обязательности проведения биопсии для подтверждения не только диагноза, но и рецидива болезни, использования ГК совместно с иммуносупрессивной терапией, рекомендации по индукции и поддержанию ремиссии, оценке сопутствующих заболеваний, информировании пациента о природе, преимуществах и рисках терапии.

1. Рекомендуется, чтобы ведение пациентов с ААВ проводилось в тесном сотрудничестве с экспертными центрами по лечению васкулитов.

2. Положительный результат биопсии однозначно подтверждает диагноз васкулита; рекомендуется проведение биопсии для установления диагноза и дальнейшей оценки у пациентов с подозрением на наличие рецидивирующего васкулита.

3. Для индукции ремиссии в случае нового органотрожающего поражения или жизнеугрожающего ААВ рекомендуется терапия с сочетанием ГК и циклофосфида либо ритуксимаба.

4. Для индукции ремиссии в случае орган-неугрожающего ААВ рекомендуется терапия с применением комбинации ГК и метотрексата либо микофенолата мофетила.

5. В случае рецидива с органотрожающим или жизнеугрожающим поражением рекомендуется терапия, как в случае нового заболевания, с комбинацией ГК и циклофосфида или ритуксимаба.

6. Вопрос о проведении плазмафереза следует рассматривать для пациентов с ААВ и уровнем сывороточного креатинина ≥500 ммоль/л (5,7 мг/дл) в случае быстро прогрессирующего гломерулонефрита при новом эпизоде заболевания или его рецидиве. Плазмаферез может также рассматриваться для лечения тяжелых форм диффузного геморрагического альвеолита.

7. Для поддержания ремиссии рекомендуется лечение с помощью комбинации низких доз ГК и либо азатиоприна, либо ритуксимаба, либо метотрексата или микофенолата мофетила.

8. Рекомендуется продолжение терапии, направленной на поддержание ремиссии при ААВ, не менее 24 мес после индукции стойкой ремиссии.

9. Для пациентов с ААВ, резистентных к индуктирующей ремиссию терапии, рекомендуется переход с циклофосфида на ритуксимаб или с ритуксимаба на циклофосфамид. Эти пациенты должны наблюдаться в тесном сотрудничестве со специалистами экспертных центров для дальнейшей оценки и подачи потенциальной заявки на участие в клинических испытаниях.

10. Решение об изменениях в лечении ААВ должно базироваться на структурированном клиническом обследовании, а не на определении АНЦА.

11. Рекомендуется исследование причин стойкой необъяснимой гематурии у пациентов, предварительно получавших циклофосфамид.

12. Поскольку после лечения ритуксимабом была отмечена гипои муноглобулинемия, рекомендуется тестирование с определением сывороточного уровня иммуноглобулина перед каждым курсом ритуксимаба у пациентов с рецидивирующей инфекцией.

13. Рекомендуется проведение периодической оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ААВ.

14. Рекомендуется предоставлять пациентам с ААВ четкую понятную вербальную информацию о природе их болезни, вариантах лечения, побочных эффектах, а также о краткосрочных и долгосрочных прогнозах.

15. Рекомендуется после фазы индукции ремиссии оценить у пациентов с ААВ степень влияния сопутствующих заболеваний на течение васкулита. Пациентам должны быть даны четкие рекомендации относительно дополнительных методов обследования и лечения коморбидных состояний.

На рисунке 1 представлен алгоритм ведения васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ААВ).

На Конгрессе EULAR также были представлены новые рекомендации, посвященные особенностям применения противоревматических препаратов в период беременности и лактации. Ранее несколькими организациями были также пересмотрены и приняты рекомендации по лечению аутоиммунных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. У пациенток с ревматическими заболеваниями наблюдается повышенный риск осложненного течения беременности, что необходимо разъяснять перед планированием рождения ребенка. Ведение такой беременности требует тесного сотрудничества специалистов из разных областей медицины для дифференциальной диагностики физиологических и патологических изменений в организме женщины и подбора адекватного лечения. Стабильное течение и оптимальный контроль заболевания у беременных преимущественно достигаются при низкой активности патологии в течение 6 мес до момента зачатия. Именно в этот период рекомендуется тщательное дообследование пациентки; следует обращать особое внимание на поражение почек, сердечно-сосудистой, дыхательной системы, щитовидной железы, что может быть обусловлено как коморбидными состояниями, так и системными проявлениями ревматических заболеваний, и может негативно влиять на течение беременности. Терапия ревматических заболеваний, проводимая в том числе до наступления беременности, может потенциально влиять на фертильность. Такие препараты, как ГК, колхицин, азатиоприн, микофенолата мофетил, лефлуномид,

ингибиторы ФНО или блокатор CD20 ритуксимаб, не вызывают нарушения гаметогенеза, а метотрексат может обуславливать олигоспермию у мужчин в период приема. В последнее время появились данные о том, что длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) негативно влияет на фертильность, уменьшая количество овуляций.

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) определило разделение основных лекарственных средств на 5 категорий для условного обозначения риска развития тератогенного эффекта (табл. 2). В идеале метотрексат, циклофосфамид и микофенолата мофетил следует отменить у женщин и мужчин по крайней мере за 3-6 мес до зачатия и заменить на более безопасную базисную терапию. Плод наиболее уязвим к воздействию тератогенных факторов в период органогенеза (15-60 дней после зачатия), когда могут развиваться анатомические дефекты органов, несовместимые с дальнейшей жизнедеятельностью. Примерно с 11-й недели беременности плод становится более резистентным к действию токсичных веществ, поэтому неблагоприятные эффекты лекарственных средств ассоциируются в большей степени с функциональными нарушениями и задержкой внутриутробного развития. Из всего перечня противоревматических препаратов наименьшее тератогенное влияние оказывают ГК, гидроксихлорохин, азатиоприн, сульфасалазин, внутривенный иммуноглобулин и колхицин. Эти препараты не следует отменять из соображений повышения вероятности зачатия, поскольку они могут быть эффективными для предотвращения обострения болезни в период беременности. В случае неэффективности азатиоприна как альтернативного терапевтического средства можно рассматривать вопрос о назначении циклоспорина или такролимуса — именно эти препараты можно применять без существенного риска для плода.

Безусловно, центральным предметом обсуждения в рамках Конгресса был РА, которому было посвящено, пожалуй, наибольшее количество секций и заседаний. Но главным событием

Таблица 1. Частота встречаемости 7 основных симптомов у пациентов с клинически подозреваемой и клинически не подозреваемой как РА артралгией			
Симптомы	Пациенты без клинически подозреваемой как РА артралгии, %	Пациенты с клинически подозреваемой как РА артралгией, %	Отношение шансов
Недавнее начало суставного синдрома (<1 года)	45	82	8,8
Локализация симптомов в пястно-фаланговых суставах	55	87	1,5
Утренняя скованность длительностью ≥60 мин	10	51	7,3
Наибольшая выраженность симптомов в утреннее время суток	22	74	8,7
Трудности при сжатии кисти в кулак	10	34	1,9
Наличие родственников первой степени родства с РА	6	21	6,7
Положительный тест сжатия пястно-фаланговых суставов	15	61	14,5

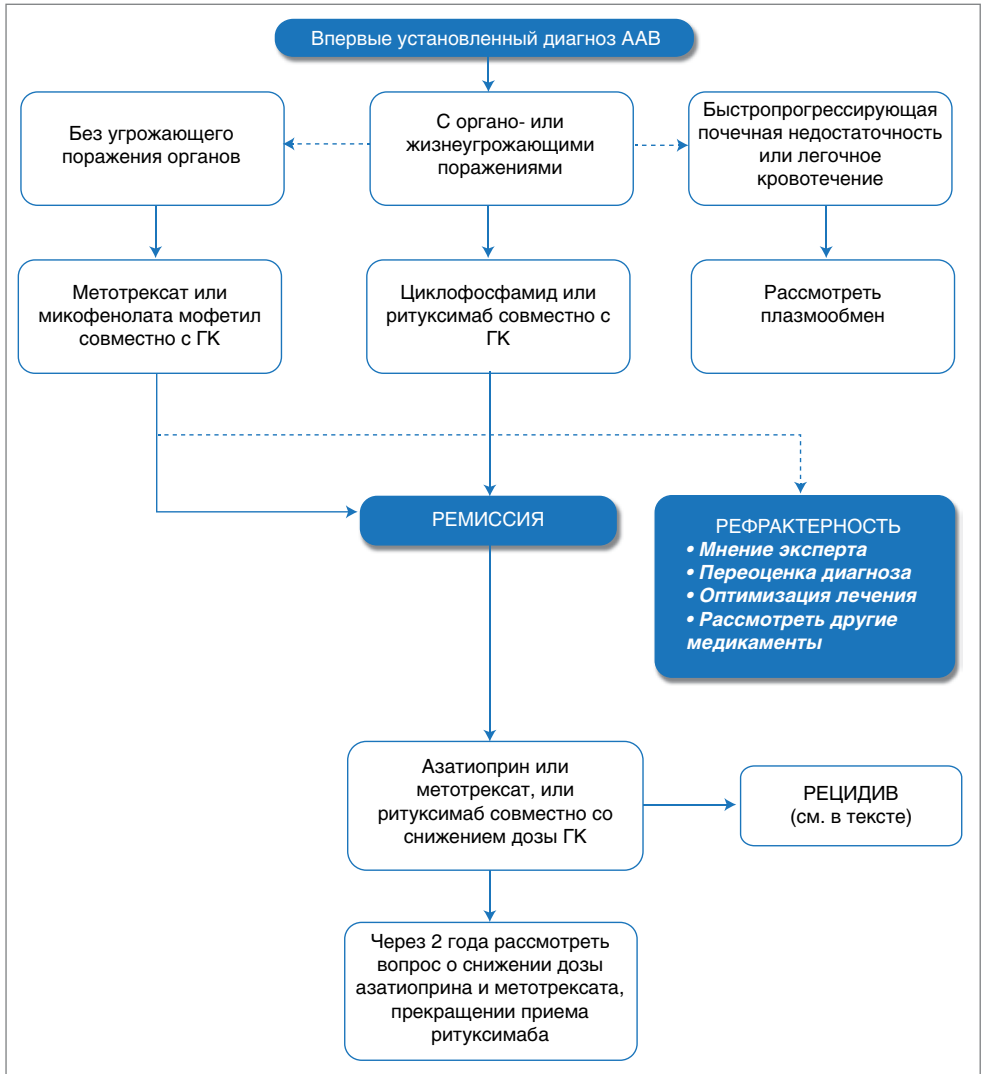


Рис. 1. Алгоритм ведения васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Пунктирные линии – альтернативные пути

Продолжение на стр. 56.

Новости Конгресса Европейской противоревматической
лиги EULAR'2016 в Лондоне (8-11 июня 2016 года)

Продолжение. Начало на стр. 54.

стало представление обновленных рекомендаций EULAR (2016) по лечению РА синтетическими и биологическими препаратами болезнь-модифицирующей терапии. Последние обновления 2013 г. заканчивались словами: «мы будем внимательно следить за развитием событий в этой области и ожидать, что еще одно обновление может потребоваться уже через 2-3 года». Прошло 3 года, и научному миру представлено новое обновление рекомендаций. Презентуя эти обновления, профессор Джозеф Смоллен (Австрия) отметил, что по сравнению с предыдущими руководствами в данном обновлении представлены более четкие рекомендации по использованию ГК; подчеркивается, что биологические болезнь-модифицирующие препараты (bDMARDs) в обязательном порядке следует сочетать с традиционными синтетическими болезнь-модифицирующими препаратами (csDMARDs), прежде всего с метотрексатом, а не в качестве монотерапии; тактика лечения унифицирована для всех пациентов: с различной длительностью заболевания, леченными и не леченными csDMARDs и bDMARDs; указано, что для стратификации рисков и групп пациентов необходимо использовать прогностические факторы. В целевую группу по разработке рекомендаций вошли ревматологи со всего мира, специалисты в области здравоохранения, представители пациентских организаций. Рекомендации состоят из 4 принципов и 12 рекомендаций и определяют цели и подходы к лечению до достижения цели (treat-to-target).

1. Терапию DMARDs следует начать как можно раньше после постановки диагноза РА.

2. Лечение должно быть направлено на достижение цели – **стойкой** ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента.

3. Мониторинг должен быть частым при активном заболевании (каждые 1-3 мес); при отсутствии каких-либо улучшений через 3 мес после начала лечения или если цель не была достигнута на 6-м месяце, терапия должна быть скорректирована.

4. Метотрексат должен быть частью **первой** лечебной стратегии у **пациентов с РА**. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (tREACH, Care-RA) показано, что монотерапия метотрексатом в сочетании с ГК не менее эффективна, чем комбинация csDMARDs + ГК, но обладает лучшей безопасностью.

5. У **пациентов с противопоказаниями к метотрексату** (или ранней непереносимостью) сульфасалазин или лефлуномид следует рассматривать как часть первой стратегии лечения.

6. Вопрос о краткосрочном применении ГК должен быть рассмотрен при старте или изменении схем приема csDMARDs, при различных режимах, дозах и путях введения, но их дозы должны быть снижены настолько быстро, насколько это возможно клинически. Существует много стратегий лечения ГК, такие как назначение пероральной низкодозовой или среднечастотной терапии, единичной внутримышечной инъекции или единичного внутривенного введения; при последних двух подходах, как правило, назначают более низкие суммарные дозы.

7. Если цель лечения не достигается при использовании первой стратегии терапии csDMARD, в отсутствие негативных прогностических факторов, должны быть рассмотрены другие csDMARDs.

8. Если цель лечения не достигается при применении первой стратегии терапии csDMARD, при наличии плохих прогностических факторов следует рассматривать вопрос о добавлении bDMARD или таргетных синтетических DMARD – tsDMARD (A); настоящей практикой рекомендуется начало терапии bDMARD.

9. bDMARDs и tsDMARDs **должны комбинироваться с csDMARD**; у пациентов, которые не могут использовать csDMARDs как компонент терапии, **ингибиторы ИЛ-6 и tsDMARD** могут иметь некоторые преимущества по сравнению с другими bDMARDs. В отличие от доступных для обновления данных 2013 г. база данных в отношении тофацитиниба была расширена за счет долгосрочных исследований, которые не выявили новые проблемы безопасности. Также была завершена III фаза испытания другого ингибитора Янус-киназы (JAK) – барицитиниба, который продемонстрировал значительную эффективность (также по сравнению с ингибиторами ФНО) без выявления новых проблем безопасности.

10. В случае неэффективности терапии bDMARD или tsDMARD может быть рассмотрен вопрос о назначении лечения с использованием других bDMARD или tsDMARD; если терапия одним ингибитором ФНО претерпела неудачу, пациенты могут получить **еще один из ингибиторов ФНО** или **агент** с другим механизмом действия.

11. Если пациент находится в состоянии постоянной ремиссии после снижения дозы/

отмены ГК, можно рассмотреть вопрос о снижении дозы bDMARDs, особенно в случае лечения в сочетании с csDMARDs.

12. Если пациент находится в состоянии постоянной ремиссии, можно рассмотреть вопрос о снижении дозы.

Большое внимание на Конгрессе также было уделено базисным болезнь-модифицирующим препаратам (DMARDs), прежде всего метотрексату, который сегодня рассматривается как «якорный» препарат в лечении РА и воспалительных артропатий. Метотрексат занимает ведущее место в лечебных стратегиях у пациентов с РА. И хотя точный механизм действия метотрексата окончательно не выяснен, клинические преимущества препарата четко определены; его место четко установлено в рекомендациях EULAR и ACR как «якоря» для лечения РА. Метотрексат является частью первой стратегии у пациентов с РА. Препарат подтвердил свои преимущества при комбинировании с биологическими болезнь-модифицирующими препаратами (bDMARDs), демонстрируя клинические и рентгенографические улучшения, кроме того, известно несколько механизмов синергетического влияния метотрексата на кинетику биологических препаратов. Многие исследователи акцентировали внимание на необходимости достижения и применения максимально эффективной дозы метотрексата для получения клинических и рентгенологических преимуществ. Так, старт приема метотрексата с дозы 25 мг/нед или быстрая эскалация дозы по 5 мг/мес до 25-30 мг/нед ассоциируются с более высоким клиническим ответом в сравнении с применением доз 5-15 мг/нед или медленной эскалацией. Также в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что только 37% пациентов, получавших метотрексат в дозе >15 мг/нед, требовали перевода на биологическую терапию (рис. 2). Таким образом, использование низких доз метотрексата не обеспечивает клинических преимуществ, увеличивает период достижения ремиссии, а также создает условия для раннего перевода пациентов на биологическую терапию.

Отмечено также, что применение парентерального метотрексата способствует уменьшению количества побочных эффектов, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), улучшает биоусвоение и имеет лучший фармакокинетический профиль. Предложено переключение на парентеральный (подкожный) метотрексат в случае недостаточной эффективности пероральной формы или же при невозможности достижения оптимальной дозы препарата 25 мг/нед.

В докладе Джейми Серганта (Великобритания) была предложена модель ответа пациентов с РА на лечение метотрексатом, а также определены факторы, определяющие

недостаточный ответ на лечение. Критериями хорошего ответа считалось достижение DAS28 на 6-м месяце лечения $\leq 3,2$ и снижение DAS28 по сравнению с исходным к 6-му месяцу терапии более, чем 1,2. Среди многочисленных негативных факторов (изначально было выделено 12), определяющих ответ на лечение метотрексатом, выделены наиболее значимые: индекс массы тела, курение, изначально высокая активность болезни по DAS и депрессия/сниженное настроение.

Профессор **Бернар Комбе (Франция)** представил обновленные рекомендации EULAR по ведению ранних артритов. В их создании принимали участие 20 ревматологов из 12 европейских стран, пациенты и организаторы здравоохранения. Предыдущие рекомендации были представлены в 2007 г. В обновленных рекомендациях предложено 4 общих принципа и 10 подходов к ведению пациентов с ранними артритами. Основопологающими принципами являются следующие.

А. Контроль раннего артрита должен быть направлен на улучшение наблюдения (ухода) и базироваться на принятии совместного решения пациентом и ревматологом.

В. Ревматолог является тем специалистом, который должен оказать первичную медицинскую помощь пациентам с ранним артритом.

С. Окончательный диагноз у пациентов с ранним артритом должен быть установлен только после тщательного сбора анамнеза и клинического обследования, также необходимо подтверждение лабораторными данными и результатами дополнительных исследований.

Представлены следующие рекомендации.

1. Пациенты с артритом (припухлость суставов, ассоциированная с болью или скованностью) в течение 6 нед от начала симптомов должны быть обследованы ревматологом.

2. Клиническое обследование является методом выбора для установления диагноза артрита, что может быть подтверждено также с помощью ультразвукового метода.

3. Если определенный диагноз не может быть установлен, и пациент имеет ранний недифференцированный артрит, при принятии управленческих решений следует учитывать факторы риска для развития стойкого и/или эрозивного заболевания, в том числе количество припухших суставов, реакенты острой фазы, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, данные визуализации.

4. Пациенты с риском развития постоянного артрита должны получать DMARDs так рано, насколько это возможно (в идеале в течение 3 мес), даже если они не соответствуют в полной мере классификационным критериям для воспалительных ревматических заболеваний.

5. Среди DMARDs метотрексат следует рассматривать в качестве стартового («якорного») препарата и, при отсутствии противопоказаний, – как часть первой лечебной стратегии у пациентов с риском развития постоянного заболевания.

6. НПВП являются эффективными симптоматическими средствами, но они должны

Таблица 2. Классификация ACR лекарственных средств по тератогенности		
Категория	Объяснение	Препарат
A	Адекватные и должным образом контролируемые исследования не продемонстрировали риска для плода в I триместре беременности, нет данных о риске во II и III триместре	
B	Исследования на животных не показали риска для плода; нет адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных	Сульфасалазин, ГК (преднизолон), этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб
C	В исследованиях на животных продемонстрировано неблагоприятное воздействие на плод; нет адекватных должным образом контролируемых исследований с участием людей, однако потенциальная польза оправдывает применение препарата у беременных, несмотря на потенциальные риски	Соли золота, гидроксихлорохин, циклоспорин А, гепарин, ритуксимаб, абатацепт, белимумаб, тофацитиниб, НПВП
D	Имеются данные о риске для плода у людей на основе информации о побочных реакциях из научно-исследовательских работ, маркетингового опыта или исследований с участием людей, однако потенциальная польза может оправдывать применение препарата у беременных, несмотря на потенциальные риски	Азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид
X	Исследования на животных или с участием людей продемонстрировали нарушения развития плода и/или имеются данные о риске для плода у людей на основе информации о побочных реакциях из научно-исследовательских работ или маркетингового опыта; риски применения препарата у беременных, очевидно, преобладают над потенциальной пользой	Метотрексат, лефлуномид, варфарин



Рис. 2. Дозы метотрексата перед переводом пациентов на биологическую терапию

использоваться в минимальной эффективной дозе в течение как можно более короткого периода после оценки желудочно-кишечного, сердечно-сосудистого и почечного рисков.

7. Системные ГК уменьшают боль, припухлость и структурную прогрессию, но ввиду кумулятивного эффекта их следует применять в самой низкой дозе, необходимой в качестве временного (менее 6 мес) дополнительного метода лечения. Вопрос о внутрисуставном введении ГК может быть рассмотрен для облегчения локальных симптомов воспаления.

8. Главной целью лечения с помощью DMARDs является достижение клинической ремиссии; регулярный мониторинг активности болезни, побочных эффектов и коморбидности должен направлять решения по выбору и изменениям в стратегии лечения для достижения этой цели.

9. Мониторинг активности болезни должен включать определение количества припухших и болезненных суставов, оценку пациентом и врачом общего состояния здоровья, скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка (СРБ), как правило, путем применения комплексной оценки. Оценка активности артрита должна проводиться с интервалами 1 раз в 3 мес, пока цель лечения не будет достигнута.

10. Нефармакологические вмешательства, такие как динамические нагрузки и трудотерапия, могут быть рассмотрены как дополнение к медикаментозной терапии у пациентов с ранними артритом.

11. У пациентов с ранними артритом отказ от курения, уход за зубами, контроль массы тела, проведение вакцинации и контроль коморбидных состояний являются важной частью стратегии ведения таких больных.

12. Информирование пациента относительно болезни, ее проявлений (включая коморбидные состояния) и лечения является чрезвычайно важным. Образовательные программы, направленные на борьбу с болью, потерей трудоспособности, поддержание трудоспособности и социальной активности, могут быть использованы в качестве адъювантной терапии.

На рисунке 3 представлен алгоритм ведения пациентов с ранними артритом.

Большое внимание на Конгрессе также уделялось новым препаратам и подходам к лечению наиболее распространенных ревматических заболеваний. Так, большие надежды связаны с внедрением нового селективного ингибитора JAK1 филготиниба в терапии РА, который успешно завершил II фазу клинических испытаний. Это уже третий препарат (после тофацитиниба и барицитиниба) группы ингибиторов Янус-киназы, который успешно применяется и апробируется в лечении РА. Кроме того, проходят клинические испытания при терапии псориаза два новых моноклональных антитела к ИЛ-17A – бимекизумаб и искекизумаб, которые одобрены FDA в марте 2016 г. для лечения бляшечного псориаза. Отличные результаты продемонстрированы в ходе II фазы клинических испытаний моноклонального антитела против рецепторов интерферона I типа – анифролумаба, что представляет собой новый подход в терапии системной красной волчанки, особенно при экстракранальном поражении.

Чрезвычайно интересные данные были получены в исследовании PRAIRI – одна инфузия ритуксимаба (анти-CD20 антитела) может задержать начало развития РА на срок до одного года у лиц с высоким риском возникновения этого заболевания. Для участия в исследовании был отобран 81 пациент с артралгиями, позитивными тестами на ревматоидный фактор и оба цитруллинированных белка, повышенным уровнем СРБ и признаками субклинического синовита согласно данным ультразвукового исследования/MPT. 41 пациент получил однократную инфузию 1000 мг ритуксимаба и 40 пациентов – плацебо. Все участники получали 100 мг метилпреднизолона с целью предотвращения инфузионных реакций. Наблюдение за пациентами продолжалось 29 мес. За это время РА развился у 30 из 81 участника: у 16 пациентов (40%) в группе плацебо и у 14 пациентов (34%) в группе

ритуксимаба. Однако в группе плацебо РА возник в среднем через 11,5 мес; в группе ритуксимаба – через 24 мес ($p<0,0001$). Авторы исследования полагают, что более длительная и полная блокада CD20 могла бы способствовать полному выздоровлению пациентов (Даниэль Герлаг, Великобритания).

На Конгрессе также были представлены новые совместные рекомендации EULAR/EFORT (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) по профилактике и лечению остеопоротических переломов (профессор Виллем Лемс, Великобритания). Предыдущие рекомендации были опубликованы в 2004 г. Цель данных рекомендаций – объединить усилия ревматологов и травматологов по ведению пациентов с остеопорозом, профилактике и лечению переломов. Экспертная группа состояла из 10 ортопедов-травматологов, 8 ревматологов, эпидемиолога, врача-статистика, врачей-исследователей. В результате было предложено 10 рекомендаций и последовательные шаги плана принятия решений в профилактике переломов у мужчин и женщин после 50 лет (рис. 4).

1. **Пре- и периоперационное ведение.** Перелом при остеопорозе должен контролироваться в контексте многопрофильной клинической системы, что гарантирует адекватную предоперационную оценку и подготовку пациентов, включая адекватную противобольную и инфузионную терапию и хирургию в течение 48 ч.

2. **Ортопедический и гериатрический уход и наблюдение.** Для улучшения последствий лечения, уменьшения длительности пребывания пациента в стационаре и смертности должен осуществляться совместный ортопедо-гериатрический менеджмент, особенно у лиц пожилого/старческого возраста с переломами шейки бедренной кости. Наиболее важными состояниями и осложнениями, требующими внимания, являются делирий, венозный тромбоз, артериальная гипертензия и нарушения питания.

3. **Лечение переломов.** Соответствующее лечение переломов у пожилых больных и у мультиморбидных пациентов с остеопорозом требует сбалансированных подходов в проведении оперативного и неоперативного лечения и выбора наиболее перспективного устройства фиксации.

4. **Организация ухода в постпереломном периоде.** Всем пациентам старше 50 лет и при перенесенных недавних переломах костей необходимо систематически проводить оценку риска последующих переломов.

5. **Оценка риска последующих переломов.** Следует осуществлять клиническую и инструментальную оценку переломов (FRAX, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия, оценка риска падений, рентгенография позвоночника).

6. **Внедрение рекомендаций.** Внедрение системы местной ответственности – группы специалистов, что координирует вторичную профилактику переломов между такими специалистами, как хирург, ревматолог/эндокринолог, гериатр в случае ведения пожилых пациентов с переломами бедра и другими большими переломами.

7. **Реабилитация.** Соответствующие реабилитационные программы должны заключаться как в раннем начале (в послеоперационном периоде) физической тренировки и укрепления мышц, так и в долгосрочном обучении сохранению баланса и предотвращению падений.

8. **Обучение.** Пациенты должны быть проинформированы о последствиях заболевания, факторах риска переломов, последующем ведении и длительности терапии.

9. **Нефармакологическое лечение.** Нефармакологическая терапия является важной составляющей предотвращения переломов у пациентов высокого риска; она включает адекватное потребление кальция и витамина D, прекращение курения и ограничение злоупотребления алкоголем. Адекватное потребление кальция составляет 1000-1200 мг/сут, витамина D – 800 МЕ/сут.

10. **Фармакологическое лечение.** Фармакологическая терапия предпочтительно включает назначение лекарственных средств, которые

демонстрируют снижение риска вертебральных, невертебральных переломов и переломов бедренной кости, а также систематический мониторинг переносимости и приверженности к лечению.

Важным аспектом данных рекомендаций является их совместный характер, а также акцент на вторичной профилактике, то есть разработка подходов к ведению пациентов, которые уже перенесли остеопоротический перелом; при этом детально оговариваются проблемы общего ведения пациентов, к которому привлекаются узкие специалисты, прежде всего геронтологи, пери- и постоперационное ведение, реабилитационные программы, нефармакологическое и фармакологическое лечение.

Нестероидные противовоспалительные препараты являются одним из наиболее часто применяемых классов препаратов в мире. По различным оценкам, более 30 млн человек используют эти препараты ежедневно, и НПВП составляют 60% от всего рынка обезболивающих препаратов в США. Механизм действия НПВП включает ингибирование ферментов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и/или ЦОГ-2. ЦОГ-1 катализирует продукцию простагландинов, обеспечивающих различные физиологические функции; одновременно ингибирование ЦОГ-1 приводит к повышенному риску развития желудочно-кишечных кровотечений и осложнений со стороны ЖКТ в целом. ЦОГ-2-селективные НПВП были разработаны

с целью минимизации негативных гастроинтестинальных эффектов, связанных с ЦОГ-блокадой. Однако, несмотря на потенциальные выгоды, применение ЦОГ-2-селективных НПВП, как предполагается, ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.

На Конгрессе EULAR были сделаны основные акценты в связи с рациональным использованием НПВП. Во-первых, выбор препарата для долговременного контроля симптомов должен базироваться прежде всего на безопасности и во вторую очередь – на эффективности. Для безопасного применения НПВП необходим учет индивидуальных факторов риска. Кроме гастроинтестинального и кардиоваскулярного рисков, основной акцент в отношении безопасности необходимо делать на почечном риске.

В последнее десятилетие кардиоваскулярный риск, связанный с использованием НПВП, был всесторонне проанализирован. В ходе масштабных метаанализов установлено, что по сравнению с плацебо риск развития основных сердечно-сосудистых событий у пациентов увеличен на 33% на фоне приема ЦОГ-2-селективных НПВП или диклофенака. Кроме того, риск сердечной недостаточности повышается в 2 раза при применении как селективных, так и неселективных НПВП. Механизм кардиоваскулярной токсичности, связанный с приемом НПВП, обусловлен ингибированием

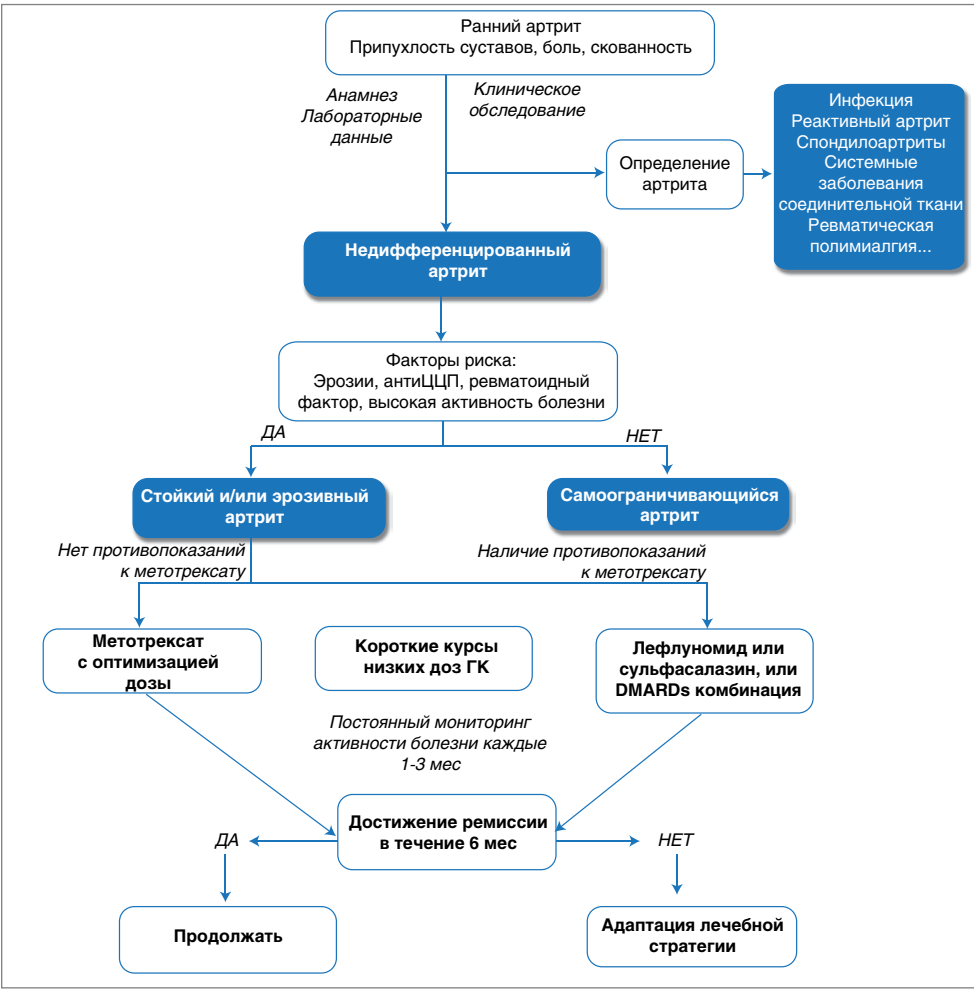


Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с ранними артритом

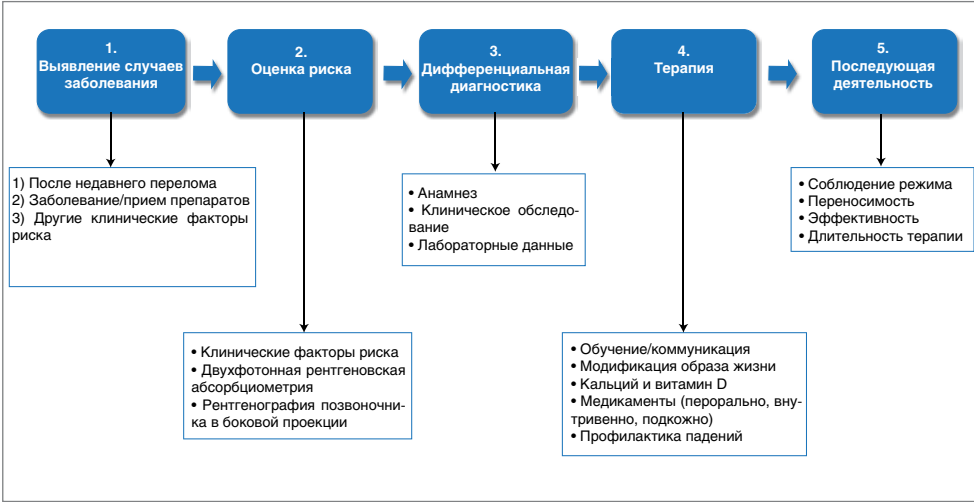


Рис. 4. Пять ступеней плана решений в профилактике переломов у мужчин и женщин после 50 лет

Новости Конгресса Европейской противоревматической лиги EULAR'2016 в Лондоне (8-11 июня 2016 года)

Продолжение. Начало на стр. 54.

кардиопротекторного простагландина PGI₂, который генерируется с участием ЦОГ-2. Поэтому ЦОГ-2-селективные агенты характеризуются более выраженной кардиоваскулярной токсичностью по сравнению с неселективными препаратами. Наиболее часто негативные побочные эффекты при приеме НПВП отмечаются со стороны ЖКТ. Наиболее драматичными последствиями гастроинтестинальной токсичности НПВП являются образование пептических язв, желудочно-кишечное кровотечение и перфорация. Приблизительно у 25% пациентов, принимающих НПВП, развиваются пептические язвы. Однако риск возникновения гастроинтестинальных осложнений зависит от выбора НПВП. В метаанализах показано, что лечение такими препаратами, как целекоксиб и ибупрофен, ассоциируется с наименьшим риском развития пептических язв (относительный риск 1,5 и 1,8 соответственно), а такими препаратами, как пироксикам и кеторолак, — с наибольшим риском (7,4 и 11,5 соответственно).

Все неселективные НПВП тормозят агрегацию тромбоцитов путем ингибирования ЦОГ-1 и тромбоксана A₂ (ТХА₂). ЦОГ-2-селективные ингибиторы не влияют на образование ТХА₂ и, следовательно, имеют минимальные антиагрегационные эффекты, сводя к минимуму риск желудочно-кишечных осложнений. Согласно рекомендациям пациенты, нуждающиеся в постоянной терапии НПВП и имеющие высокий риск развития гастроинтестинальных осложнений, должны получать гастропротекторную терапию

(мизопростол, ингибитор протонной помпы), или же следует выбирать НПВП с наименьшим профилем токсичности или обладающий гастропротекторными свойствами (амтолметин гуацил).

Длительное применение НПВП может привести к серьезному поражению почек вследствие их прямого и опосредованного воздействия на орган. Использование НПВП может повышать артериальное давление (что делает антигипертензивные препараты менее эффективными), вызывать задержку жидкости и уменьшать функцию почек у пациентов с заболеванием почек. Установлено также, что пациенты, получающие НПВП, имеют в 3 раза больший риск развития острой почечной недостаточности, чем лица, не принимающие НПВП. Основными факторами риска развития острого повреждения почек являются анамнез сердечной недостаточности, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, количество госпитализаций/визитов к врачу в прошлом году. Использование НПВП у таких пациентов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности в 5 раз. Риск повышается при одновременном использовании НПВП и диуретиков (ОР 11,6; 95% доверительный интервал от 4,2 до 32,2) и НПВП и блокаторов кальциевых каналов (ОР 7,8; 95% ДИ от 3,0 до 20,5). НПВП могут ослаблять действие других антигипертензивных средств и повышать уровень сывороточного креатинина и калия в сочетании с антагонистами альдостерона.

Установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией, которые получали НПВП

в течение ≥90 дней (n=10589), на 32% повышался риск развития хронического заболевания почек. Прием более высоких доз препаратов ассоциируется с более высоким риском поражения почек. Поэтому контроль функции почек и уровня калия должен стать рутинным у пациентов, длительно принимающих НПВП.

Учитывая гастропротекторные свойства амтолметина гуацила, а также его кардиоваскулярную и почечную безопасность, положительное влияние на метаболизм хряща, препарат следует рассматривать как удачную альтернативу традиционным НПВП для длительного лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно у пациентов с сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы, почек и печени.

Еще одной центральной темой обсуждения в ходе Конгресса, безусловно, был ОА. Ряд исследователей в своих выступлениях сделали акцент на том, что многие клинические ревматологи воспринимают ОА как «более легкое» заболевание по сравнению с РА, уделяя при этом меньше внимания оценке прогрессирования и раннему назначению базисных болезнь-модифицирующих препаратов (глюкозамин сульфата, хондроитина сульфата, неомыляемых соединений авокадо/сои, гиалуроновой кислоты, диацереина). Одной из новинок было исследование по применению подкожного этанерцепта при ОА. Установлено, что этанерцепт уменьшает боль и структурные повреждения у пациентов с ОА, при условии, что заболевание является симптомным, имеются явные признаки воспаления и эрозивного повреждения (доктор Маргрит Клоппенбург, Нидерланды).

В исследование включили 90 пациентов с ОА, которые получали подкожно этанерцепт 50 мг/нед в течение 24 нед, а затем 25 мг/нед в течение 1 года, или плацебо. В течение 1 года были зафиксированы значительно более низкие показатели боли в группе этанерцепта по сравнению с группой плацебо (средняя разница 11,8 мм по визуальной аналоговой шкале, p=0,04). С точки зрения структурного повреждения, измеренного с помощью счета GUSS, были получены существенно лучшие результаты ремоделирования кости в течение 1 года в группе этанерцепта, чем в группе плацебо (p<0,05).

ОА является чрезвычайно гетерогенным заболеванием с множеством патогенетических путей, которые в конечном итоге приводят к возникновению боли, деструкции и функциональной недостаточности суставов. Двумя наиболее важными группами патогенетических факторов являются биомеханические (повышенные нагрузки на суставы) и системные — старение, хроническое низкоуровневое воспаление и генетическая предрасположенность. Эрозивный ОА связан с активацией системных факторов, при которых воспаление может играть ведущую роль. Поэтому назначение препаратов, ориентированных на блокирование различных элементов воспалительных иммунных реакций, может рассматриваться в качестве потенциального метода лечения.

Таким образом, Конгресс EULAR завершил свою работу, предоставив специалистам огромный объем новой информации, рекомендаций, исследований. В настоящее время ревматологи ожидают кропотливую работу по анализу полученной и опубликованной информации и внедрению новых данных, открытий и достижений в реальную клиническую практику.

Следующий Конгресс Европейской противоревматической лиги состоится в Мадриде 14-17 июня 2017 г.



Перший* неселективний НПЗП з гастропротекцією
для тривалої терапії остеоартриту і ревматоїдного артриту

НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ

Dr.Reddy's



Суглоби без болю, шлунок у спокої

Витяг з інструкції до медичного застосування

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить амтолметину гуацилу 600 мг;
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби.
Код АТС M01A.
Клінічні характеристики.

Показання. Больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при посттравматичному болю.

Протипоказання. Гіперчутливість до амтолметину, його метаболітів та/або до будь-якого зі складових препарату, а також пацієнтам, у яких інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) провокували алергічні реакції та ін.

Побічні реакції. З боку травної системи: зазвичай гастропротекторним властивостям амтолметину гуацилу застосування препарату забезпечує мінімальний ризик проявів побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті; рідко поширені – нудота, блювання, діарея, диспепсія та ін.

Передозування. Невідомі випадки передозування амтолметину, як і метод лікування в таких випадках. Спеціального антидоту не встановлено. У випадку передозування слід промити шлунок та провести симптоматичне лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування амтолметину вагітним не вивчалася, тому протипоказано застосування препарату у період вагітності. Невідомо, чи екскретується метаболіти амтолметину гуацилу в грудне молоко, тому протипоказано застосування препарату жінкам у період годування груддю.

Діти. Протипоказано.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C

Упаковка. По 10 таблеток у блистері. По 1 блистеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

РСН № UA/12159/01/01 від 11.05.12 № 345
16НАТ-05/02/2015-RX1

*За даними системи аптечного аудиту "Фармстандарт", що є аналітичним продуктом БАТ "Проксима Рісерч" від 11 травня 2012 – серпень 2013 р. у сегменті АТС M01A. Інформація про лікарські засоби, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомитися з повною інформацією про лікарські засоби в інструкції з медичного застосування. За додатковою інформацією звертатися за адресою: Представництво в Україні «Др. Реддіс Лабораторіс Лімітед», Київ, Столице шосе, 103, БЦ "Європа", 11-й поверх, офіс 11 Б. Тел. +38(044)207-51-97. Виробник «Др Реддіс Лабораторіс Лтд», Індія. www.drreddys.com