

Л.И. Омельченко
В.Б. Николаенко

ГУ «Институт педиатрии
акушерства и гинекологии
АМН Украины», Киев

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ*

В 2010 г. подходит к завершению, проводимая под эгидой ВОЗ с 2000 г. «Декада костей и суставов», в число задач которой входили: снижение распространенности и совершенствование терапии ревматических заболеваний (РЗ), улучшение качества жизни больных, в том числе и пациентов детского возраста.

Среди итогов этой декады, с одной стороны, внедрение в практику новых препаратов биологического действия: моноклональных антицитокиновых антител, рекомбинантных человеческих растворимых рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО)- α , антагонистов рецепторов ИЛ-1, повысивших возможности патогенетической терапии РЗ. С другой стороны, в ходе декады было подтверждено, что глюкокортикоиды (ГК) до настоящего времени остаются препаратами первой линии в комплексном лечении РЗ, в особенности, у детей. Детям свойственна незрелость иммунной системы, часто — неадекватность иммунного ответа на введение лекарственных веществ, а РЗ у них, в первую очередь, в раннем возрасте, характеризуются высокой активностью, нередко — острым, быстро прогрессирующим течением, развитием висцеритов, что требует мощной противовоспалительной терапии, которая может быть обеспечена ГК.

Со времени присуждения Э. Кенделлу, Ф. Хенчу и Т. Рейхштейну в 1950 г. Нобелевской премии в области физиологии и медицины за выделение, расшифровку химической структуры и успешное применение кортизона для лечения ревматоидного артрита [1] были синтезированы новые более активные ГК — нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон и др.).

Благодаря своему многоплановому, в первую очередь, противовоспалительному действию ГК-терапия значительно улучшила ближайший и отдаленный прогноз течения тяжелых форм РЗ у детей, сыграла решающую роль в продлении и повышении качества их жизни. Ярким подтверждением этому являются данные, согласно которым до начала «эпохи преднизолона» в России в 60-х годах XX в. на фатальный исход в течении 1-го года болезни были обречены практически все дети с тяжелы-

ми формами системной красной волчанки и узелкового периартериита [2].

На сегодняшний день лечебное применение ГК (в сочетании с цитостатической терапией) дает возможность быстрого и эффективного подавления активности заболевания. Согласно нашим многолетним наблюдениям, дети, страдающие РЗ, благодаря своевременному применению ГК получили шанс не только на достижение длительной ремиссии, но и смогли в последующем социально адаптироваться, получить профессию, создать семью, иметь здоровых детей.

Мощное и достаточно быстрое противовоспалительное и иммуносупрессивное действие ГК обусловлено их геномными и негеномными эффектами. ГК ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, γ -интерферона, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), металлопротеиназы (коллагеназы, стромелидина и др.), активатора плазминогена, циклооксигеназы, синтетазы окиси азота и усиливают экспрессию генов ингибитора активатора плазминогена, липокортина, нейтральных эндопептидаз и рецепторов для некоторых гормонов и цитокинов [3]. Важное свойство ГК — ингибирование экспрессии и функциональной активности Fc и C₃-рецепторов мононуклеарных фагоцитирующих клеток ретикулоэндотелиальной системы. Внегеномные эффекты ГК (стабилизация мембран клеток и органелл, снижение проницаемости эндотелия капилляров, защита клеток от цитотоксического воздействия), как полагают, опосредованы взаимодействием с выявленными на некоторых клетках мембранными рецепторами к ГК [4]. Цитозольные ГК-рецепторы экспрессируются с различной плотностью почти во всех клетках человеческого организма и относятся к суперсемейству, в которое входят рецепторы других стероидных гормонов (минералокортикоидов, андрогенов, эстрогенов), а также гормонов щитовидной железы, ретиноевой кислоты и 1,25(OH)₂D₃ [3]. Эффекты глюкокортикоидов могут реализовываться на различных уровнях в зависимости от дозы — при низких концентрациях (>10⁻¹² моль/л) проявляются геномные эффекты (для их развития требуется более 30 мин), при высоких — внегеномные.

«Ренессанс» ГК-терапии в последние годы связывают с увеличением числа научных работ, продемонстрировавших не только эффективность и относительную безопасность низкодозовых режимов

*По материалам, впервые опубликованным в медицинской газете «Здоровье Украины», № 19, 2009 г.

назначения этих препаратов при лечении РЗ, но и их достаточно длительное, продолжающееся даже после отмены, болезньюмодифицирующее действие [5, 6]. Появились данные о влиянии ГК, в частности метилпреднизолона (Солу-Медрола) на процессы апоптоза аутореактивных клонов Т-лимфоцитов [7]. В ряде исследований выявлено повышение соотношения эффективность/стоимость при комбинированном назначении «биологической» и ГК-терапии [8].

В соответствии с консенсусом по терминологии и номенклатуре доз и режимов применения ГК EULAR (2001) (European League Against Rheumatism — Европейская противоревматическая лига) низкой суточной дозой ГК для взрослых пациентов считают дозировку $\leq 7,5$ мг по преднизолону; средние дозы — 7,5–30 мг, высокие дозы — 30–100 мг, очень высокие дозы — более 100 мг, «пульс»-терапия — ≥ 250 мг в пересчете на преднизолон. В педиатрии условной границей между «средними» и «высокими» дозами является 0,5 мг преднизолона на 1 кг массы тела больного в сутки. Номенклатура доз ГК и особенности их фармакологических эффектов (Европейский консенсус по ГК-терапии, 2002) приведены в табл. 1 [9].

Побочные действия ГК у детей в зависимости от частоты развития делят на несколько групп — очень частые, частые, редкие. Наиболее часто отмечаемые осложнения ГК-терапии являются дозозависимыми, а все другие клинические проявления их побочного действия в значительной мере зависят от длительности приема препарата, сопутствующей патологии, заболеваний, имеющих в анамнезе, возраста ребенка. Особенно уязвимы дети в периоды интенсивного роста и эндокринной перестройки организма — именно у них чаще развиваются нежелательные фармакологические эффекты от приема ГК.

Своевременное выявление и профилактика побочного действия системной ГК-терапии позволяют избежать осложнений, сравнимых по своей тяжести с основным заболеванием. Этой актуальной проблеме посвящено множество исследований как отечественных, так и зарубежных ревматологов. Данные публикаций часто противоречивы. Развитие базы доказательной медицины позволило на-

чать разработку научно обоснованных подходов по длительному системному применению глюкокортикоидов. По инициативе EULAR в 2007 г. был разработан консенсус из 10 рекомендаций, касающихся вопросов риск/польза при применении ГК, основанный на принципах доказательной медицины [10]. И хотя этот документ не предлагает принципиально новых подходов к применению ГК, но важно, что в нем нашли отражение наиболее значимые и доказано эффективные методы усовершенствования и повышения безопасности стероидной терапии. При этом важная роль в успешности ее проведения отводится сотрудничеству пациента, а применительно к детской практике и его родителей — с клиницистами, назначившими и контролирующими проведение терапии.

С учетом этих рекомендаций нами проведены исследования эффективности и побочного действия ГК-препаратов при ревматических заболеваниях у детей. Использовался клинический регистр отделения заболеваний соединительной ткани у детей ИПАГ АМНУ, в который за последние 12 лет внесено более 600 случаев использования системных ГК в терапии ревматических заболеваний, в первую очередь — системной красной волчанки (СКВ), ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), дерматомиозита (ДМ), системной склеродермии, геморрагического васкулита (кожно-абдоминальная, кожно-ренальная формы), узелкового периартериита, острой ревматической лихорадки.

Для системного применения нами в основном использовались два ГК-препарата — преднизолон и метилпреднизолон. Следует подчеркнуть, что обладающие большей противовоспалительной активностью фторсодержащие глюкокортикоиды — дексаметазон и бетаметазон (табл. 2) в педиатрической ревматологии применяют в исключительных случаях из-за опасности выраженного подавления функции коры надпочечников. Прием триамцинолона у детей может вызвать развитие миастении и миатрофии, поэтому противопоказан при РЗ, особенно при выраженном поражении мышечной ткани (дерматомиозит, полимиозит и др.)

Таблица 1

Номенклатура доз ГК и их фармакологические эффекты

Показатель	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза	Очень высокая доза	Пульс-терапия
Суточная доза в преднизолоновом эквиваленте (при введении <i>per os</i>), мг/сут	<10	10–30	30–100	>100	>250
Насыщенность рецепторов	<50%	>50–<100%	<100%	100%	100%
Негеномные эффекты	0	+	+	+++	++++
Побочные эффекты	Относительно мало	Значительные и дозозависимые	Тяжелые при длительном (от 1,5–2 мес) лечении	Тяжелые Длительное лечение (>1 мес) недопустимо	Относительно мало при лечении до 5 дней
Применение	Обычно поддерживающая терапия	В первую очередь — лечение первично хронических ревматических заболеваний	Начальное лечение не угрожающих жизни подострых заболеваний, обострений или висцеральных поражений при ревматоидном артрите и др.	Начальное лечение острых заболеваний или жизнеугрожающих заболеваний, обострений системных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов и др.	Подавляющая терапия при остром или хроническом течении системных жизнеугрожающих заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, ревматоидного артрита

Показаниями к назначению ГК при ревматических болезнях у детей являлись:

- высокая клинико-лабораторная активность заболевания;
- неэффективность нестероидной противовоспалительной (НПВП) терапии, базисной терапии либо наличие противопоказаний к их применению;
- специфическое аутоиммунное поражение отдельных органов и систем (глаз, почек, сердца, эндокринных желез, нервной системы);
- острые иммунные кризы;
- подавление воспалительного процесса до начала базисной терапии.

Таблица 2

Сравнительная характеристика ГК-препаратов

Препарат	Эквивалентная доза, мг	Сравнительная противовоспалительная активность	Задержка натрия	Биологический период полужизни, ч
Кортизон	20	1	++	8–12
Гидрокортизон	25	0,8	++	8–12
Преднизон	5	4	+	12–36
Преднизолон	5	4	+	12–36
Метилпреднизолон	4	4	0	12–36
Триамсинолон	4	5	0	24–48
Дексаметазон	0,75	20–30	0	36–54

Проведено сравнительное ретроспективное исследование частоты ПД длительной (>3 мес) системной ГК-терапии, проведенной у 327 пациентов с РЗ, находившихся под наблюдением в клинике заболеваний соединительной ткани у детей в 1999–2008 гг.

Большая часть пациентов — 263 (80,4%) ребенка получали преднизолон и его аналоги, у 64 (19,6%) детей в качестве препарата системной ГК-терапии использовали метилпреднизолон, из них у 38 (12%) пациентов — Медрол и/или Солу-Медрол («Pfizer HCP Corporation», США). Медрол и Солу-Медрол являются оригинальными препаратами синтетического нефторсодержащего глюкокортикоида метилпреднизолон, который по активности выше преднизолон и практически не обладает минералокортикоидной активностью, медленнее всасывается при внутримышечном введении, при этом оказывает более выраженное и продолжительное противовоспалительное, иммуносупрессивное и мембранстабилизирующее действие, обладает способностью в большей мере накапливаться в очагах воспаления. Метилпреднизолон, в сравнении с другими ГК, обладает более низким катаболическим эффектом — реже вызывает атрофию кожи, мышц, остеопороз костей.

Метилпреднизолон являлся препаратом выбора для парентерального введения (в том числе и при проведении пульс-терапии) — в 80% случаев, из них четверти пациентам назначали Солу-Медрол. Часто в дебюте РЗ или при рецидивах с высокой активностью аутоиммунного процесса в течение 3–5 дней использовали сочетанное па-

рентеральное и пероральное применение метилпреднизолон, в большинстве случаев соответственно — Солу-Медрола и Медрола, позволяющее достичь наступления более быстрого эффекта противовоспалительной терапии с последующим ускоренным снижением дозы за счет отмены парентерального введения.

В качестве поддерживающей терапии метилпреднизолон и его аналоги получали более трети пациентов. Такое увеличение его пропорции обусловлено тем, что в клинике чаще применяли препараты преднизолон отечественного производства, а в амбулаторных условиях у родителей пациентов появлялась возможность обеспечить их оригинальными препаратами метилпреднизолон.

Следует отметить, что в последние годы число пациентов, получающих амбулаторно метилпреднизолон, значительно возросло. Немаловажную роль в этом сыграл накопленный опыт его эффективного применения в детской практике, и также убедительные данные о наличии у этого препарата наилучшего соотношения эффективности/безопасность.

Препарат метилпреднизолон — Медрол удобен также при приеме высокой суточной дозы ГК, когда детям не приходится проглатывать горсть таблеток, а назначается одна по 16 или 32 мг (эквивалентная соответственно 4 и 8 таблеткам преднизолон), что позитивно сказывается на психологическом состоянии пациентов и их родителей, часто подверженных «гормонофобии», повышает их комплаенс.

Практически во всех проанализированных случаях применение у детей с РЗ глюкокортикоидов было эффективным и быстрым средством подавления основных проявлений аутоиммунного воспалительного процесса, позволяло значительно снизить дозу или полностью отменить НПВП и жаропонижающие препараты, контролировать активность заболевания до проявления эффектов базисных препаратов (метотрексат, азатиоприн, циклофосфан, сульфасалазин, плаквенил или делягил).

Положительная динамика основных клинических проявлений заболевания сопровождалась также позитивными сдвигами лабораторных показателей, в первую очередь тех, которые отражают активность воспалительного процесса, напряженность системного иммунного ответа (табл. 3). У большинства (89,5%) детей, получавших Медрол, отмечено снижение иммунорегуляторного индекса — соотношения CD3+CD4+/CD3+CD8+ лимфоцитов — за счет уменьшения относительного и абсолютного количества CD3+CD4+ лимфоцитов. Помимо этого, у 2/3 пациентов, получавших Медрол, в сыворотке крови выявлено снижение уровней ФНО и его растворимых рецепторов — p75 и p55, что, наряду со снижением количества маркеров поздней активации иммунного ответа HLA-DR+ лимфоцитов, может служить подтверждением потенциального долговременного болезнью-модифицирующего действия этого ГК препарата.

Таблиця 3

Отдельные иммунологические показатели периферической крови у детей, больных РЗ, и здоровых

Показатель	Значение показателя по группам детей		
	здоровые	больные РЗ до лечения с включением Медрола	больные РЗ после лечения с включением Медрола
HLA-DR+CD3+, % (абс. число · 10 ⁹)	5,6±0,5 (0,10±0,01)	12,2±1,5* (0,30±0,04)	9,1±1,0** (0,30±0,08)
CD3+CD4+, % (абс. число · 10 ⁹)	35,7±0,7 (1,2±0,09)	41,0±1,3* (1,43±0,12)	38,7±1,3** (1,5±0,22)
CD3+CD4+/CD3+CD8+, клеточное соотношение	1,5±0,1	1,7±0,1	1,5±0,1**
ФНО, пг/мл	4,21±0,94	26,31±7,88*	7,55±1,16
ФНО-р55, нг/мл	0,79±0,16	1,84±0,21*	0,76±0,03
ФНО-р75, нг/мл	1,96±0,3	3,20±0,32*	2,10±0,09

*Значение показателя достоверно отличается от показателя у здоровых детей (p<0,05); **значение показателей достоверно отличаются у детей до и после лечения (p<0,05).

Выявлено, что практически у всех пациентов не удалось избежать осложнений, связанных с ПД ГК. Большая часть осложнений были дозозависимыми и обратимыми. Сроки и частота возникновения клинических проявлений побочного действия длительного системного назначения ГК в среднетерапевтических дозах при РЗ у детей представлены в табл. 4.

Таблиця 4

Сроки и частота возникновения клинических проявлений побочного действия системного назначения ГК в среднетерапевтических дозах при РЗ у детей

Побочное действие ГК	Сроки возникновения	Частота возникновения при применении преднизолона, n (%)	Частота возникновения при применении Медрола и/или Солу-Медрола, n (%)
Очень частые			
Увеличение массы тела и перераспределение подкожной жировой клетчатки	3–4 нед	263 (100)	38 (100)
Остеопенический синдром	3–4 нед	263 (100)	38 (100)
Истончение кожи, стрии	>1мес	176 (67)	16 (42)
Гирсутизм	>1 мес	121 (46)	13 (34)
Частые			
Инфекционные осложнения (пиодермия, кандидозные поражения кожи и слизистой оболочки и др.)	2–4 нед	76 (29)	10 (26)
Артериальная гипертензия	3–4 нед	66 (25)	8 (21)
Задержка роста и/или полового развития	>1–2 мес	45 (17)	5 (13)
Миопатия	>1 мес	55 (21)	5 (13)
Редкие			
Нарушения толерантности к глюкозе	3–4 нед	11 (4)	1 (2,6)
Ульцерогенное влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта	2–3 нед	18 (7)	2 (5)
Стероидный психоз	1–2 нед	2 (0,76)	0
Компрессионные переломы позвоночника	>1 мес	2 (0,76)	0
Асептический некроз головки бедренной кости	2 нед	3 (1,14)	0
Полиурия	2–3 нед	2 (0,76)	1 (2,6)

Как видно (см. табл. 4), частота возникновения проявлений ПД, была выше у больных, получавших

преднизолон. У этих пациентов чаще развивались дистрофические изменения кожи и ее придатков, гирсутизм, нарушение толерантности к глюкозе.

Несколько более высокая относительная частота развития полиурии у пациентов, получавших Солу-Медрол, связана с тем что, по нашим наблюдениям, это осложнение возникало только при проведении пульс-терапии, для которой чаще применяли метилпреднизолон. Прием Медрола не вызывал развития миопатии, язвенных поражений гастродуоденальной зоны, стероидного психоза.

Аналогичная закономерность прослеживалась и в отношении степени выраженности побочных действий. Так, при лечении Медролом (Солу-Медролом) степень увеличения массы тела была меньшей и развивалась позднее, чем при приеме преднизолона — в среднем увеличение массы тела за первые 2 мес ГК-терапии составляло 3,2 кг. Появление первых кушингоидных признаков в этой группе пациентов выявляли не ранее чем через 1 мес от начала лечения. В то же время у детей, которые принимали преднизолон или другие ГК, первые кушингоидные изменения (утолщение подкожной жировой клетчатки в области щек) появлялись уже на 3–4-й неделе, а средняя прибавка массы тела составляла 4,1 кг. Задержка линейного роста при применении системной ГК-терапии <–2 SDS выявлена у 18% пациентов, тогда как при применении брендового метилпреднизолона Медрола — лишь у 10%.

Однако следует отметить, что у 4 пациентов, переведенных с приема преднизолона на метилпреднизолон в первые 3–5 дней замены ГК препарата отмечались появление и/или повышение частоты головной боли, колебания артериального давления с максимальными подъемами до верхних границ возрастных норм в утренние часы. Эти проявления купировались после возврата к применению преднизолона. Вместе с тем, появление или усиление проявлений вегетососудистой дистонии, развитие артериальной гипертензии не отмечено ни у одного больного, получавшего оригинальный препарат Медрол от самого начала системной ГК-терапии.

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о том, что метилпреднизолон (Медрол и Солу-Медрол) является препаратом выбора при проведении пульс-терапии, для проведения поддерживающей терапии (в том числе и по альтернирующей схеме), в первую очередь, у детей дошкольного и младшего школьного возраста, у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта и нервной системы, у пациентов с эмоциональной лабильностью, избыточной массой тела, артериальной гипертензией. Эти факторы обязательно необходимо учитывать еще перед началом ГК-терапии. В дебюте заболевания желательны назначать оригинальные препараты метилпреднизолона, которые лучше переносятся детьми, удобны при назначении ГК в высоких дозах, для парентерального и сочетанного применения.

Наряду с оптимизацией ГК-терапии путем применения оригинальных нефторсодержащих препаратов с оптимальным соотношением эффективность/безопасность целесообразно введение в широкую практику принятого за рубежом подхода контроля за клиническим и амбулаторным применением ГК-терапии с использованием «стероидной карты». Ее внедрение послужит хорошей альтернативой разрозненным и порой недостаточно информативным выпискам из историй болезни и амбулаторных карт детей с РЗ, позволит более действенно мониторировать эффективность и безопасность ГК-терапии в детском возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H. et al.** (1949) Effects of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11 deoxycorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis: preliminary report. Proc. Staff Meetings Mayo Clinic., 24: 181–197.
2. **Лыскина Г.А., Шарова А.А., Рябова Т.В.** (2001) Кортикостероиды в лечении системных заболеваний соединительной ткани у детей. Рос. вест. перинатологии и педиатрии, 1: 49–54.
3. **Funder J.W.** (1996) Corticosteroids – mechanisms of action. Australian Prescr., 19: 41–44.

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

FDA одобряет Actemra® при умеренно тяжелом ревматоидном артрите

По материалам www.gene.com;
www.nytimes.com; www.bloomberg.com

Компания «Genentech Inc.» (подразделение швейцарской компании «Roche Holding AG»), объявила, что Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) одобрило препарат Actemra® (тоцилизумаб) для применения у взрослых с умеренно тяжелым ревматоидным артритом в активной форме, у которых отмечают неадекватный ответ на иные методы лечения этого заболевания. Actemra — первый ингибитор рецепторов интерлейкина-6 на основе моноклональных антител, одобренный для лечения ревматоидного артрита, — сообщает в своем пресс-релизе компания «Genentech».

Препарат изучался в 5 исследованиях III фазы с участием более 4000 пациентов. Полученные результаты продемонстрировали, что Actemra в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим противоревматическими препаратами, модифицирующими течение заболевания (disease modifying antirheumatic drugs — DMARDs), значительно уменьшал выраженность симптомов и проявлений ревматоидного артрита по сравнению с только лишь DMARDs. Главный медицинский директор «Roche» Хэл Баррон (Hal Barron) отметил, что компания оптимистично смотрит на возможность получить дополнительные данные, которые могли бы способствовать одобрению препарата для применения на первых этапах терапии ревматоидного артрита.

Напомним, что американское регуляторное агентство задержало одобрение Actemra в 2008 г. после того, как были запрошены дополнительные данные о препарате. Вместе с тем следует отметить, что Actemra уже одобрен для лечения умеренно тяжелого ревматоидного артрита в ЕС и других стра-

нах, где маркируется под торговым наименованием RoActemra®.

Аналитики прогнозируют, что ежегодный объем продаж данного препарата, который был разработан совместно с японской «Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.», может составить 1 млрд дол. США.

4. **Яременко О.Б.** (2002) Глюкокортикоиды в ревматологии: современная номенклатура дозовых режимов и рациональное применение. Укр. ревматол. журн., 3(9): 20–26.

5. **Kirwan J.R., Bijlsma J.W.J., Boers M., Shea B.J.** (2007) Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., Issue 1.

6. **Da Silva J., Jacobs J., Kirwan J. et al.** (2006) Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: A review on safety: published evidence and prospective trial data. Ann. Rheum. Dis., 65: 285–293.

7. **Негрнич Т.І., Стойка Р.С.** (2005) Дослідження впливу Солу-Медролу на процеси апоптозу при розсіяному склерозі. Укр. мед. часопис, 3(47): 54–56.

8. **Landewe R.B., Boers M., Verhoeven A.C. et al.** (2002) COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long-term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum., 46(2): 347–356.

9. **Buttgereit F., da Silva J., Boers M.** (2002) Standardized nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. Ann. Rheum. Dis., 61: 718–722.

10. **Hoes J.N., Jacobs J.W.G., Boers M. et al.** (2007) EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. published online 27 Jul. 2007. <http://ard.bmg.com/cgi/content/ard.2007.072157>. □

«NicOx» регистрирует в ЕС напроксцинод

По материалам www.nicox.com;
www.bloomberg.com

Французская компания «NicOx S.A.» сообщила о том, что представила в европейские регуляторные органы регистрационное досье для одобрения препарата напроксцинода для симптоматического лечения остеоартроза. Компания-производитель отмечает, что заявка основывается на результатах 34 клинических исследований с участием более 4000 пациентов, которые принимали данный препарат. Ранее (в сентябре) «NicOx S.A.» направила заявку на регистрацию напроксцинода в регуляторные органы США.

«Eli Lilly&Co.» приобретает препарат на основе ингибитора киназ

По материалам newsroom.lilly.com;
www.thestreet.com

Компании «Eli Lilly&Co. Inc.» и «Incyte Corp.» объявили о заключении эксклюзивного глобального соглашения о разработке и маркетинге перорального ингибитора JAK1/JAK2-киназ — INCB28050, а также препаратов на его основе, применяющихся в лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В сроки, определенные соглашением, «Eli Lilly&Co.» получит международные права на INCB28050, который в настоящее время проходит II фазу клинических исследований по поводу лечения ревматоидного артрита, за что «Incyte» получит аванс в размере 90 млн дол. США. Кроме того, «Incyte» получает право на 665 млн дол. в виде платежей, а также роялти от глобальных продаж.