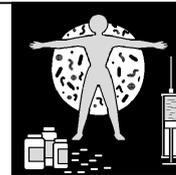


ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



УДК 615.275.3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТАЦИОНАРНОГО АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, НАЗНАЧАЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗВЕРнуТОЙ И ПОЗДНЕЙ СТАДИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

А.К.Хруцкий, Т.И.Оконенко, А.В.Иванова, Г.А.Антропова, Д.С.Богдашов

COMPARATIVE ANALYSIS OF INPATIENT MEDICATIONS INTENDED FOR THE TREATMENT OF SEVERE AND END STAGES OF RHEUMATOID ARTHRITIS

A.K.Khrutskiy, T.I.Okonenko, A.V.Ivanova, G.A.Antropova, D.S.Bogdashov

Институт Медицинского образования НовГУ имени Ярослава Мудрого, khrutsky@mail.ru

Проведен сравнительный анализ ассортимента лекарственной терапии ревматоидного артрита в развернутой и поздней стадии в Новгородской области в 2010 г. Проведена классификация лекарственных препаратов согласно АТХ-классификации. Выполнено ранжирование по рассматриваемой группе препаратов. Показано, что для лечения больных в поздней стадии заболевания использовался более широкий ассортимент лекарственных препаратов по сравнению с развернутой стадией (67 и 55 соответственно). В обеих изучаемых стадиях РА наиболее высока доля ЛП группы С «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» (25,9% и 29,9% соответственно) и группы М «Препараты для лечения костно-мышечной системы» (24,1% и 29,9%). Врачи стационара назначали препараты, не обозначенные в нормативных документах, но зарегистрированные на рынке лекарственных средств.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, поздняя стадия, развернутая стадия, сравнительный анализ, лекарственная терапия, АТХ-классификация*

A comparative analysis of the range of drugs intended for the treatment of severe and end stages of rheumatoid arthritis in the Novgorod region in 2010 is carried out. These drugs are ranked according to the ATC-classification. It is shown that a wider range of drugs was used for the treatment of patients in the severe stage of the disease compared to the end stage (67 and 55, respectively). In both studied stages of RA, the medications of the group C "Drugs for the treatment of diseases of the cardiovascular system" (25.9% and 29.9%, respectively) and group M "Drugs for the treatment of the musculoskeletal system" (24.1% and 29.9%) were prescribed more often. The drugs prescribed by inpatient physicians were not specified in the regulatory documents, but were registered on the market for pharmaceutical products.

Keywords: *rheumatoid arthritis, severe stage, end stage, comparative analysis, drug therapy, ATC-classification*

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание с поражением суставов, сопровождающегося пролиферацией синовиоцитов и ангиогенезом и приводящее к инвалидизации и снижению качества жизни из-за высокой частоты развития коморбидных заболеваний, прежде всего кардиоваскулярных и дегенеративных [1].

58% пациентов с РА имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание [2]. Такие больные получают несколько лекарственных препаратов (ЛП). Полипрагмазия снижает эффективность их действия и приводит к возникновению нежелательных побочных явлений.

Цель исследования — сравнить ассортимент лекарственных препаратов (ЛП), назначаемых больным развернутой и поздней стадиями ревматоидного артрита.

Проведен контент-анализ 60 историй болезней пациентов РА, проходивших стационарное лечение в 2010 г. в одной из медицинских организаций Велико-

го Новгорода. Рассмотрен арсенал ЛП, используемый врачами при стационарной терапии развернутой и поздней стадии РА. Используемые врачами ЛП, согласно АТХ-классификации, относились к 11 группам (табл. 1).

Терапия больных развернутой и поздней стадий РА в 2010 году характеризовалась максимальным использованием препаратов группы С «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» (25,9% и 29,9% соответственно) и группы М «Препараты для лечения костно-мышечной системы» (24,1% и 29,9%). На долю препаратов группы А и В приходилось в развернутой стадии по 13%, в поздней — 10,4% и 8,9% соответственно. Остальные группы лекарственных препаратов согласно АТХ-классификации занимали значительно меньшую долю (от 1,5 до 7,4%).

Терапия заболевания проводилась базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), перечень которых отражен в табл. 2.

Таблица 1

Общий перечень лекарственных препаратов, применяемых при лечении развернутой и поздней стадии РА

Код группы АТХ	Описание группы АТХ классификации	поздняя 2010		Развернутая 2010	
		Доля	%	Доля	%
A	Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ	7	10,4	7	13,0
B	Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	6	8,9	7	13,0
C	Препараты, для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	20	29,9	15	25,9
G	Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны	1	1,5	-	-
H	Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)	4	6,0	2	3,7
J	Противомикробные препараты для системного использования	1	1,5	1	1,9
L	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	5	7,4	2	3,7
M	Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	20	29,9	13	24,1
N	Препараты для лечения заболеваний нервной системы	2	3,0	3	5,5
P	Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	1	1,5	2	3,7
R	Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	-	-	3	5,5
Итого:		67	100	55	100

Таблица 2

Ассортиментный перечень базисных противовоспалительных препаратов и гормональных, терапия которыми проводилась в стационаре

Код группы АТХ	Наименование кода	БПВП	Поздняя стадия	Развернутая стадия
A	Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ			
A07EC	Аминосалициловая кислота и аналогичные препараты	Сульфасалазин	+	+
L	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы			
L01AA	Аналоги азотистого иприта	Циклофосфамид	+	-
L01BA	Аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат	+	+
L04	Иммунодепрессанты			
L04AA	Селективные иммунодепрессанты	Лефлуномид	+	+
		Абатацепт	+	-
L04AX	Прочие иммунодепрессанты	Азатиоприн	+	-
P	Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты			
P01BA	Аминохиолин	Гидроксихорохин	+	+
Итого			7	4
H	Гормоны для системного применения (исключая половые и инсулины)			
H02AB	Глюкокортикоиды	Метилпреднизолон	+	
		Преднизолон	+	+
Итого			2	1

Анализ историй болезней показал, что для лечения больных в поздней стадии РА использовали следующие цитостатики: МНН Метотрексат, МНН Лефлуномид, МНН Азатиоприн, МНН Циклофосфамид, из биологических препаратов — МНН Абатацепт, антималярийный препарат — МНН Гидроксихорохин, из сульфаниламидов — МНН Сульфасалазин, тогда как в развернутой стадии ассортимент ба-

зисных препаратов был значительно меньше: назначались БПВП первой линии, а также МНН Гидроксихорохин, не было и генно-инженерных биологических препаратов.

Наименее выраженные побочные эффекты среди БПВП вызывает Гидроксихорохин. Но его действие развивается только через 3—6 мес. Показано, что применение Гидроксихорохина позволяет

Таблица 3

Ассортимент НПВП, применяемых в терапии поздней и развернутой стадий РА

Код группы АТХ	МНН	поздняя		МНН	развернутая	
		Доля	%		Доля	%
M01	Производные уксусной кислоты и родственные соединения					
M01AB	Дикофенак	+	+	Дикофенак	+	+
	Кеторолак	+	+	Кеторолак	+	+
	Ацеклофенак	+	+	Ацеклофенак	+	+
Итого		3	37,5		3	49,9
M01AC	Оксикамы					
	Мелоксикам	+	+	Мелоксикам	+	+
Итого		1	12,5		1	16,7
M01AE	Производные пропионовой кислоты					
	Ибупрофен	+	+	Ибупрофен	-	-
	Кетопрофен	+	+	Кетопрофен	+	+
Итого		2	25,0		1	16,7
M01AH	Коксибы					
	Эторикоксиб	+	+	Эторикоксиб	-	-
Итого		1	12,5		-	-
M01AX	Прочие нестероидные противовоспалительные препараты					
	Нимесулид	+	+	Нимесулид	+	+
Итого		1	12,5		1	16,7
Всего		8	100		6	100

снизить дозу кортикостероидов, что делает этот препарат незаменимым у пациентов, постоянно применяющих кортикостероиды [3].

Развернутая стадия РА — заболевание с выраженной симптоматикой и длительностью болезни более 1 года. И если у больного имеется резистентность к стандартным БПВП, препаратами выбора в этом случае являются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α [4]. В качестве первого ГИБП был назначен Абатацепт. Использование ГИБП позволяет максимально избирательно воздействовать на отдельные звенья иммунопатогенеза РА и существенно улучшить состояние больных РА.

Поздняя стадия РА характеризуется как стадия необратимых структурных изменений суставов с выраженными признаками активного воспаления или без них [5].

При поздней стадии болезни достичь ремиссии практически не возможно, поэтому целью лечения в этой стадии является достижение минимальной активности заболевания, что позволяет улучшить качество жизни.

Вероятно, для решения данной задачи и нужен более широкий спектр БПВП и глюкокортикоидных препаратов.

Неспецифические противовоспалительные препараты (НПВП) одна из первых групп ЛП, назначаемых при РА. Они уменьшают интенсивность боли

в суставах, выраженность утренней скованности, а также улучшают функциональную способность опорно-двигательного аппарата.

НПВП условно делятся по селективности в отношении изоферментов ЦОГ на селективные и неселективные [6]. Неселективные блокируют не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1, играющую важную роль в поддержании устойчивости слизистой желудочно-кишечного тракта к воздействию агрессивных факторов. Селективные ЦОГ-2 — ингибиторы — Целекоксиб, Эторикоксиб. Умеренно селективны в отношении ЦОГ-2 — Мелоксикам и Нимесулид. Все остальные препараты относятся к группе неселективных. Единых данных о длительности применения НПВП нет [7].

Приведенная АТХ классификация отражает разновидность в строении молекул разных НПВП (табл. 3).

Производные уксусной кислоты по МНН Дикофенак, Кеторолак, Ацеклофенак составили 37,5% в поздней стадии и 49,9% — в развернутой.

Из оксикамов применялся МНН Мелоксикам на всех этапах лечения. Производные пропионовой кислоты представлены МНН — Ибупрофеном и Кетопрофеном. Прочие нестероидные препараты составили МНН — Нимесулид.

Из коксибов присутствовал только МНН Эторикоксиб в поздней стадии РА. Ограничение его

Таблица 4

НПВП наружного применения, назначавшихся пациентам в развернутой и поздней стадии РА

Код группы АТХ	МНН	Доля	ТН развернутой стадии	Доля
M02	Препараты для наружного применения при болевом синдроме при заболеваниях костно-мышечной системы			
M02AA	Нестероидные противовоспалительные препараты для наружного применения			
	Ибупрофен	1	Долгит крем	+
	Дикофенак	1	Дикофенак гель	+
Итого:		2		2
Код группы АТХ	МНН	Доля	ТН поздней стадии	Доля
M02	Препараты для наружного применения при болевом синдроме при заболеваниях костно-мышечной системы			
M02AA	Нестероидные противовоспалительные препараты для наружного применения			
	Ибупрофен	1	Долгит крем	+
			Долгит гель	+
	Дикофенак	1	Дикофенак гель	+
			Дикофенак мазь	+
			Вольтарен Эмульгель	+
Итого:		2		5

применения, по нашему мнению, можно связать с высокой стоимостью данного препарата.

Применение локальных форм НПВП (мази, гели, растворы для нанесения на кожу, спреи) можно рассматривать как важный элемент самостоятельной анальгетической терапии. Такой способ применения лекарственных средств не вызывает побочных действий на желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему и почки [7].

Широко применяется лекарственная форма МНН Диклофенака в виде эмульгеля (Вольтарен Эмульгель) и его мазевая форма. Стоимость лечения в группе больных, получавших эмульгель, оказалась более низкой в группе сравнения с пациентами, использовавшими таблетки, а также в той группе, пациентам которой назначали и таблетки Диклофенака и эмульгель. Это обусловлено меньшей частотой побочных эффектов, которые требовали дополнительных расходов [8].

Из табл. 4 видно, что в поздней стадии РА использовался больший ассортимент ЛП для местного применения, что, вероятно, объясняется интенсивностью болевого синдрома.

Рассматривая нормативные документы по лечению РА, можно отметить, что стандарт медицинской помощи больным РА (при оказании специализированной помощи), утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17 января 2007 г. № 4 обозначает модель пациента с активностью заболевания I степени и без осложнений, тогда как Постановление Администрации Новгородской области от 11 марта 2010 г. № 101 «О территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам Рос-

сийской Федерации «бесплатной медицинской помощи на 2010 год» таких ограничений не предусматривает. В этом Постановлении РА не выделяется как отдельное заболевание, а включен в перечень «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани».

В нормативные документы не вошли следующие препараты, которые использовались в терапии больных в 2010 году.

Код АТХ А «Пищеварительный тракт и обмен веществ».

— Кальцецин Адванс (производство Россия, не входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖВНЛП));

— Магния Оротат (ТН Магнерот) производство Германия, отсутствует в перечне ЖВНЛС.

Код АТХ В «Препараты, влияющие на кровь и кроветворение».

— Железа сульфат + Фолиевая кислота + Цианокобаламин (ТН Ферро-фольгама), производство Германия, нет в перечне ЖВНЛС.

Код АТХ С «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы».

— Лозартан+гидрохлортиазид (ТН Лозап плюс, производится в Чешской республике).

В территориальной программе обозначен препарат МНН Лозартан. Лозап плюс не входит в перечень ЖВНЛП.

Код АТХ G «Мочеполовая система и половые гормоны». Не входит в перечень ЖВНЛП комбинированный препарат Золототысячника трава+Любисток лекарственного корня+Розмарина обыкновенного листья с ТН Канефрон (производство Германия).

Код АТХ М «Препараты для лечения костно-мышечной системы».

— Эторикокиб (ТН Аркоксиа, производство Нидерланды) также не входит в перечень ЖВНЛП.

Код АТХ Р «Противопаразитарные препараты, инсектициды и репеленты».

— Хлорохин (ТН Делагил, производство Венгрия) отсутствует в перечне ЖВНЛП.

В приложении 10 к территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2010 год (ред. Постановление Администрации Новгородской области от 23 июня 2010 г № 287), код АТХ М, не вошел препарат Диклофенак для наружного применения, хотя в стационаре он использовался.

Таким образом, в стационар в 2010 году дополнительно поступали препараты, не обозначенные в нормативных документах, но присутствующие на рынке лекарственных средств.

Ведущее место в структуре коморбидных состояний при РА занимает кардиоваскулярная патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца в различных формах), значительную долю составляет поражение желудочно-кишечного тракта [2].

Наличие пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии, заболеваниями желудочно-кишечного тракта требует грамотного подхода при выборе НПВП. В многочисленных рекомендациях показано, что необходимо назначать НПВП в самых низких эффективных дозах и наиболее коротким по длительности курсом [7].

У пациентов, одновременно принимающих гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретические средства) НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) могут снижать эффективность данных групп ЛС.

Наиболее важное клиническое значение имеют совместное применение НПВП и следующих групп ЛС [10]:

— Пероральные антикоагулянты, тромболитики, гепарины, Варфарин, антитромбоцитарные ЛП при совместном применении НПВП увеличивают риск развития кровотечений;

— Глюкокортикоиды и салицилаты способствуют развитию желудочно-кишечных кровотечений;

— Метотрексат в дозе выше 15 мг/нед обладает повышенной токсичностью и требует осторожности при назначении НПВП.

— НПВП снижают выработку простагландинов, оказывают дозозависимое воздействие на натрийурез, что приводит к задержке жидкости. За счет этих механизмов НПВП могут снижать эффективность антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, вазодилаторов, диуретиков). Наиболее значимое воздействие на уровень артериального давления оказывают Индометацин, Пироксикам. НПВП с промежуточной степенью активности в отношении артериального давления — это Ибупрофен, Целекоксиб.

— антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ вследствие уменьшения клубочковой фильтрации, что может привести к острой почечной не-

достаточности. Так называемая «тройная терапия» (ИАПФ, диуретик и НПВП) увеличивает риск острой почечной недостаточности на 31%. Врачи и фармацевты должны спрашивать пациентов с артериальной гипертензией о применении НПВП.

— Циклоспоринза счет ингибирования синтеза простагландинов усиливает нефротоксичность;

— производные сульфонилмочевины требуют тщательного контроля уровня глюкозы крови из-за опасности гипогликемии, что связано с ингибированием ферментов СУР 2С9, СУР 3А4;

В структуре коморбидных состояний при РА значительное место занимает патология пищеварительной системы: хронические воспалительные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит и др. [11].

Для снижения риска нежелательных последствий со стороны желудочно-кишечного тракта в качестве дополнительной терапии используются лекарственные средства, снижающие секрецию соляной кислоты и обволакивающие слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки.

Гастропротектор — МНН Омепразол назначался пациентам в обеих изучаемых стадиях. Омепразол блокирует ключевой механизм секреции соляной кислоты и является более эффективным, чем Фамотидин [12].

Выводы: установлено, что для лечения больных в поздней стадии заболевания использовался более широкий ассортимент лекарственных препаратов по сравнению с развернутой стадией (67 и 55 соответственно). В обеих изучаемых стадиях РА наиболее высока доля ЛП группы С «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» (25,9% и 29,9% соответственно) и группы М «Препараты для лечения костно-мышечной системы» (24,1% и 29,9%). Врачи стационара назначали препараты, не обозначенные в нормативных документах, но зарегистрированные на рынке лекарственных средств.

1. Салугина С.О. Функциональный статус и качество жизни взрослых больных ювенильным артритом при длительном течении заболевания // Современная Ревматология. 2011. № 1. С. 33-39.
2. Hyrich K., Symmons D., Watson K., Silman A., BSRBR Control Centre Consortium, British Society for Rheumatology Biologics Register. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register // Ann Rheum Dis. 2006. Vol. 65(7). P. 895-898.
3. Проценко Г.А. Базисная терапия ревматоидного артрита (релессансгидроксихлорохина в схемах лечения) // Украинський ревматологічний журнал. 2012. № 1. С. 59-64.
4. Aaltonen K.J., Vikki L.M., Malmiaara A. et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis // PLoS ONE. 2012. Vol. 7(1). e30275.
5. Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Ревматоидный артрит: клинические ситуации и алгоритмы лечения // РМЖ. 2016. № 2. С. 89-95.
6. Стречунский Л.С. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты: Метод. пособие. Смоленск, 2008. 54 с.
7. Каратеев А.Е. и др. Клинические рекомендации. «Рациональное применение нестероидных противовоспалитель-

- ных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4-23.
8. Данилов А.Б. Алгоритм выбора лекарственной формы нестероидного противовоспалительного препарата // Лечащий врач. 2010. № 7. С. 74-76.
 9. Панафидина Т.А. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 3. С. 283-289.
 10. Журавлева М.В. и др. Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 6. С. 687-696.
 11. Никитина Н.М. и др. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 39-43.
 12. Бордин Д.С. и др. Влияние парентеральных форм омепразола, рабепразола и фамотидина на внутрижелудочный рН // Лечащий врач. 2014. № 12. С. 87-91.
- References**
1. Salugina S.O. Funktsional'nyy status i kachestvo zhizni vzroslykh bol'nykh yuvenil'nykh artritom pri dlitel'nom techenii zabolevaniya [Functional status and quality of life of adult patients in juvenile arthritis in the long-term course of the disease]. *Sovremennaya Revmatologiya*, 2011, no. 1, pp. 33-39.
 2. Hyrich K., Symmons D., Watson K., Silman A., BSRBR Control Centre Consortium, British Society for Rheumatology Biologics Register. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. *Ann Rheum Dis.*, 2006, vol. 65(7), pp. 895-898.
 3. Protsenko G.A. Bazisnaya terapiya revmatoidnogo artrita (renescansgidrosiklorokhina v skhemakh lecheniya) [Basic therapy of rheumatoid arthritis (renaissance hydroxychloroquine in treatment regimens)]. *Ukrains'kiy revmatologichnyi zhurnal*, 2012, no. 1, pp. 59-64.
 4. Aaltonen K.J., Vikki L.M., Malmiaara A. et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7(1), e30275.
 5. Muradyants A.A., Shostak N.A. Revmatoidnyy artrit: klinicheskie situatsii i algoritmy lecheniya [Rheumatoid arthritis: clinical situations and treatment algorithms]. *RMZH*, 2016, no. 2, pp. 89-95.
 6. Strachunskiy L.S. et al. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: Metod. Posobie [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: manual]. Smolensk, 2008. 54 p.
 7. Karateev A.E. et al. Klinicheskie rekomendatsii. "Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike" [Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice"]. *Sovremennaya revmatologiya*, 2015, vol. 9, no. 1, pp. 4-23.
 8. Danilov A.B. Algoritm vybora lekarstvennoy formy nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata [Algorithm of a choice of a dosage form of nonsteroidanti-inflammatory preparation]. *Lechashchiy vrach*, 2010, no. 7, pp. 74-76.
 9. Panafidina T.A. et al. Komorbidnost' pri revmatoidnom artrite [Comorbidity in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2014, vol. 52, no. 3, pp. 283-289.
 10. Zhuravleva M.V. et al. Ratsional'noe primeneniye NPVP — balans ehffektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury) [Rational use of NSAIDs — balance of efficiency and safety (review)]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2016, no. 6, pp. 687-696.
 11. Nikitina N.M. et al. Osobennosti komorbidnosti u bol'nykh revmatoidnym artritom v raznye gody nablyudeniya [Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years]. *Sovremennaya revmatologiya*, 2015, no. 1, pp. 39-43.
 12. Bordin D.S. et al. Vliyanie parenteral'nykh form omeprazola, rabeprozola i famotidinana vnutrizheludochnyy rN [Influence of parenteral forms of omeprazole, rabeprazole and famotidine on endogastric pH]. *Lechashchiy vrach*, 2014, no. 12, pp. 87-91.