

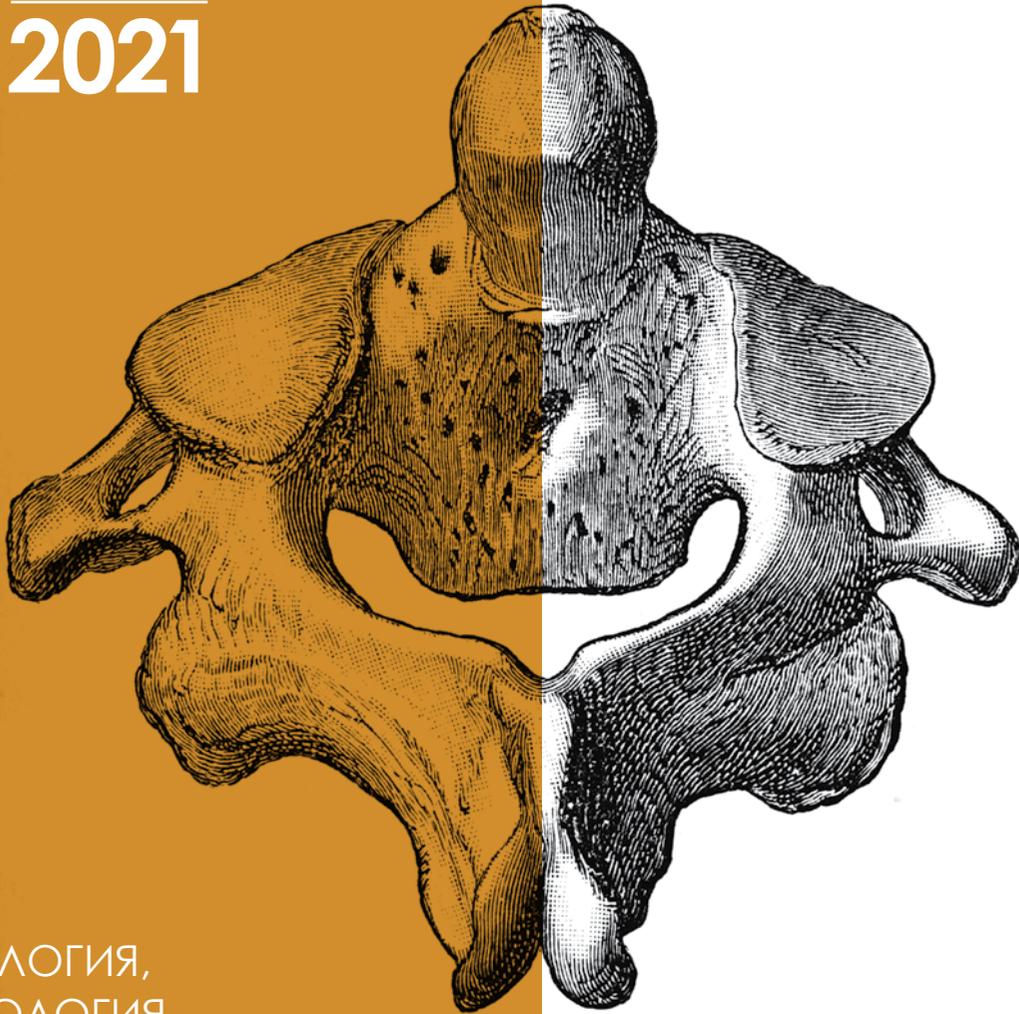
ЭФФЕКТИВНАЯ

## ФАРМАКО

## ТЕРАПИЯ

№

21

ТОМ 17  
2021РЕВМАТОЛОГИЯ,  
ТРАВМАТОЛОГИЯ  
И ОРТОПЕДИЯ №2

Безопасность  
нестероидных  
противовоспалительных  
препаратов  
у пациентов  
ревматологического  
профиля

6

Анализ применения  
противоревматических  
препаратов  
у больных COVID-19

14

Преимущества  
фебуксостата  
при подагре  
и сниженной функции  
почек

34



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Аденурик®

фебуксостат

< 360  
мкмоль/л

**Сывороточную концентрацию мочевой кислоты следует поддерживать на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении всей жизни<sup>1</sup>**



#### Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.<sup>2</sup>

1. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print].
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-130120.

**Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®.** Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** Хроническая гиперурикемия при остеоартрите, сопровождающаяся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч., в анамнезе). Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайл-Пью (10-15 баллов)); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайл-Пью (7-9 баллов); аллергические реакции в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность; заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояние после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. **Побочное действие:** Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов с подагрой при применении фебуксостата являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания:** Применение препарата Аденурик® не рекомендуется у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746-130120. RU-ADE-01-2020-V2-print. Одобрено апрель 2020.

Реклама

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.  
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,  
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

**М** **БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

Эффективная фармакотерапия. 2021.  
Том 17. № 21.  
Ревматология,  
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления  
«Ревматология, травматология и ортопедия»  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта  
«Ревматология, травматология и ортопедия»  
А. РОДИОНОВА  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)  
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)  
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)  
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2021.  
Volume 17. Issue 21.  
Rheumatology,  
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor  
for 'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'  
D.Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD

Advertising Manager  
'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'  
A. RODIONOVA  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,  
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА, О.М. КУРБАЧЕВА,  
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,  
Д.С. ФОМИНА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
F. Di MARIO

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,  
A.V. YEMELIANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,  
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,  
D.S. FOMINA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,  
А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,  
О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,  
A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,  
O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. FROLOVA, N. RAMOS

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

Тираж 8000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство о регистрации  
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8000 copies. Published 4 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.

The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Обзор

- Е.В. ДОВГАНЬ  
Нестероидные противовоспалительные препараты:  
вопросы безопасности 6

## Лекции для врачей

- Б.С. БЕЛОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА, Е.С. АРОНОВА,  
М.А. ЛИТВИНОВА  
COVID-19 и противоревматические препараты:  
ожидания и реальность 14
- А.В. ЕПИФАНОВ, Ю.А. ТИШОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
А.М. ТКАЧЕВ, И.Е. ГОРДЕЕВА  
Применение глюкокортикостероидов  
при боли в спине как фактор риска развития локальной  
и системной саркопении 22
- М.О. ЧЕРЕПАНОВА, Д.С. ДЕРГАЧЕВ, М.А. СУБОТЯЛОВ,  
В.Д. ДЕРГАЧЕВ  
Молекулярные аспекты механотрансдукции хондроцитов 30
- И.С. ДЫДЫКИНА, Е.В. АРУТЮНОВА, П.С. КОВАЛЕНКО,  
К.М. МИХАЙЛОВ  
Возможности уратснижающей терапии у пациентов  
с подагрой и сниженной функцией почек 34
- И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, Л.Е. САРАНЦЕВА  
Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов  
с заболеваниями опорно-двигательного аппарата  
в условиях пандемии COVID-19 40

## Медицинский форум

- РАНВЭК: устремляясь к вершине инноваций  
в терапии ревматических заболеваний 48

# Contents

## Review

- Ye.V. DOVGAN  
Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs:  
Safety Issues

## Clinical Lectures

- B.S. BELOV, N.V. MURAVYOVA, Ye.S. ARONOVA,  
M.A. LITVINOVA  
COVID-19 and Anti-Rheumatic Drugs:  
Expectations and Reality
- A.V. EPIFANOV, Yu.A. TISHOVA, I.A. TYUZIKOV,  
A.M. TKACHEV, I.E. GORDEEVA  
The Use of Glucocorticosteroids  
in Back Pain as a Risk Factor for the Development of Local  
and Systemic Sarcopenia
- M.O. CHEREPANOVA, D.S. DERGACHEV, M.A. SUBOTYALOV,  
V.D. DERGACHEV  
Molecular Aspects of Chondrocyte Mechanotransduction
- I.S. DYDYKINA, Ye.V. ARUTYUNOVA, P.S. KOVALENKO,  
K.M. MIKHAYLOV  
Possibilities of Urate-Lowering Therapy in Patients  
with Gout and Reduced Renal Function
- I.B. BELYAEVA, V.I. MAZUROV, L.Ye. SARANTSEVA  
Rational Pharmacotherapy of Comorbid Patients  
with Musculoskeletal System Diseases in the Conditions  
of COVID-19 Pandemic

## Medical Forum

- RANVEK: Striving for Innovation Top  
in Rheumatic Diseases Therapy

Включен в ЖНВЛП и ОНЛС\*

современная терапия ревматоидного артрита

# ВЫХОДЯ ЗА ПРЕДЕЛЫ СТАНДАРТОВ

олумиант™  
(барицитиниб)

Для взрослых пациентов со средне-тяжелым и тяжелым ревматоидным артритом при неэффективности или непереносимости БПВП<sup>1</sup>



**Статистически значимое улучшение<sup>2,3</sup>**  
vs адалимумаб по критериям ACR-20, DAS-28,  
SDAI/CDAI, HAQ-DI, ВАШ



**Ответ на 1 неделе терапии<sup>2,3</sup>**  
с сохранением эффекта до 52 недель  
vs плацебо



**Улучшение качества жизни пациентов<sup>2-5</sup>**



**Данные по безопасности**  
при длительном применении<sup>6</sup>  
8,4 года

**ОЛУМИАНТ™ + МТ доказал статистически значимое  
преимущество в сравнении с адалимумаб + МТ по основным  
критериям оценки эффективности в клиническом исследовании<sup>2</sup>**

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОЛУМИАНТ™

Регистрационный номер: ЛП-005270

Торговое наименование: Олумиант™

МНН: Барицитиниб

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты.

Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором янус-киназ 1 и 2 (JAK1 и JAK2). В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2, тирозинкиназы-2 и JAK3 со значениями IC50 [концентрация полумаксимального ингибирования] 5,9, 5,7, 53 и > 400 нМ, соответственно.

**Показания для применения:** Лечение активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами. Олумиант может применяться в виде монотерапии или в комбинированной терапии с метотрексатом.

Лечение атропического дерматита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет.

**С осторожностью:** Почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), печеночная недостаточность (тяжелой степени), возраст старше 75 лет, активные, хронические или рецидивирующие инфекции (включая туберкулез), снижение числа нейтрофилов ( $< 1 \times 10^9 / л$ ), снижение числа лимфоцитов ( $< 0,5 \times 10^9 / л$ ), снижение гемоглобина ( $< 8 г/дл$ ), активная форма вирусного гепатита В и С, одновременное применение живых вакцин, пациенты с факторами риска ТГВ/ТЭЛА, комбинация с биологическими базисными противовоспалительными препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами янус-киназы, комбинация с мощными иммунодепрессантами (например, азатиоприном, такролимусом, циклоспорином).  
**Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: Рекомендуемая доза препарата Олумиант составляет 4 мг один раз в сутки. Применение дозы 2 мг один раз в сутки подходит для пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, а также может применяться у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе, у пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин. Можно рассматривать назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания.

**Атропический дерматит:** Рекомендуемая доза препарата Олумиант составляет 4 мг один раз в сутки. Применение дозы 2 мг один раз в сутки подходит для пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, а также может применяться у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Следует рассмотреть назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки пациентам,

которые достигли устойчивого контроля активности заболевания после применения препарата в дозе 4 мг один раз в сутки и которым можно рекомендовать снижение дозы. Препарат может назначаться в монотерапии или в комбинации с ТКС.

**Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые встречались у  $\geq 2\%$  пациентов, принимавших Олумиант в виде монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами, были повышение ЛПНП (33,6%), инфекции верхних дыхательных путей (16,7%) и головная боль (3,8%). Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые встречались у  $\geq 2\%$  пациентов, принимавших Олумиант в виде монотерапии или в комбинации с ТКС наблюдались те же нежелательные реакции, что и при лечении по показанию ревматоидный артрит, за исключением повышения ЛПНП (13,2%) и простого герпеса (6,1%).

**Инфекции:** Ревматоидный артрит: Большинство инфекций были легкой или умеренной степени тяжести. В исследованиях длительностью до 16 недель, где исследовали обе дозы препарата, инфекции наблюдались при применении дозы 4 мг у 31,9% пациентов, при применении дозы 2 мг у 28,8% пациентов и при применении плацебо у 24,1% пациентов. Частота серьезных инфекций при применении препарата Олумиант (1,1%) была сходной с таковой при применении плацебо (1,2%). В группе пациентов, получавших Олумиант, наиболее распространенными серьезными инфекциями были опоясывающий герпес и воспаление подкожной клетчатки.

**Атропический дерматит:** Большинство инфекций были легкой или умеренной степени тяжести. В исследованиях длительностью до 16 недель, где исследовали препарат Олумиант в дозе 4 мг, инфекции наблюдались у 31,5% пациентов, при применении Олумианта в дозе 2 мг у 29,8% пациентов и при применении плацебо у 24,2% пациентов. Доля пациентов, у которых развились серьезные инфекции, при применении препарата Олумиант в дозе 4 мг и плацебо была одинаковой и составила 0,6%. В клинических исследованиях по показанию атропический дерматит частота развития инфекций в целом была сходной с частотой в клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит, за исключением пневмонии (которая в КИ по атропическому дерматиту встречалась нечасто) и опоясывающего герпеса (который в КИ по атропическому дерматиту встречался очень редко).

**Передозировка:** Разовые дозы до 40 мг и многократные дозы до 20 мг в сутки в течение 10 дней не оказывали токсического воздействия. В случае передозировки рекомендуется следить за наличием у пациента признаков и симптомов нежелательных реакций. В случае развития нежелательных реакций необходимо проводить соответствующее лечение.

**Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 4 мг.

**Срок годности:** 36 месяцев. Отпускают по рецепту. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.

ООО «ЛИЛЛИ ФАРМА» 123112, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 10 ТЕЛ. (495) 258 50 01 ФАКС (495) 258 50 05

МТ-метотрексат

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Олумиант™. 2. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2017;376:652-662. 3. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2017;376:652-662. Supplementary appendix. 4. Taylor PC et al. N Engl J Med. 2017;376:652-662 - Fatigue ref 3. 5. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Ann Rheum Dis. Published online first: August 10 2017. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211255. Morning joint stiffness. ref 1. 6. Mark C Genovese, Josef S Smolen, Tsutomu Takeuchi, Gerd Burmester, Walter Deberdt, Doug Schlichting, Hongshuk Song, Daoyun Mo, Chad Wallis, Kevin L Winthrop. Poster EULAR 2020

\* Комиссия МЗ РФ по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи проголосовала за предложение включать барицитиниб в перечни ЖНВЛП и ОНЛС на 2020 год. [https://static3-prosimin.zdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/282/original/0%0%9F%0%0%0%9E%D0%A2%D0%9E%D0%9A%D0%9E%D0%9B\\_19.07.19.PDF?1564044874](https://static3-prosimin.zdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/282/original/0%0%9F%0%0%0%9E%D0%A2%D0%9E%D0%9A%D0%9E%D0%9B_19.07.19.PDF?1564044874)

Информация для специалистов здравоохранения

Lilly

PP-BA-UR-0367 04.02.2021

# Нестероидные противовоспалительные препараты: вопросы безопасности

Е.В. Довгань, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгений Валерьевич Довгань, [dovganrus@mail.ru](mailto:dovganrus@mail.ru)

Для цитирования: Довгань Е.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: вопросы безопасности // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-21-6-12

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для лечения целого ряда заболеваний.*

*В большинстве случаев НПВП обладают сопоставимой эффективностью, поэтому профиль безопасности и переносимость становятся важнейшими характеристиками при выборе терапии. В статье рассмотрен механизм действия НПВП и его роль в развитии нежелательных лекарственных реакций. Приведены результаты наиболее крупных клинических исследований и метаанализов, посвященных безопасности препаратов данной группы.*

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, безопасность, мелоксикам, генерики

## Введение

На сегодняшний день нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются в клинической практике вследствие их анальгетического и противовоспалительного эффектов. Так, на долю НПВП приходится 8% всех назначений [1]. Наиболее часто препараты данной группы используются у пациентов старше 65 лет [1].

Механизм действия НПВП направлен на ингибирование различных изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [2]. ЦОГ-1 является конституциональным ферментом. Она постоянно присутствует в тканях и регулирует синтез участвующих в локальном гомеостазе простаноидов, таких как простагландины (ПГЕ<sub>2</sub>, ПГF<sub>2α</sub>, ПГD<sub>2</sub>, 15d-ПГ<sub>2</sub>), простаглицлин (ПГI<sub>2</sub>) и тромбоксан A<sub>2</sub> [3]. Именно с ингибированием ЦОГ-1 связывают значительную часть нежелательных лекарственных реакций, характерных для НПВП.

В отношении ЦОГ-2 длительное время считалось, что это индуцибельный фермент, который появляется лишь в ответ на воспаление. Однако не так давно обнаружена конституциональная ЦОГ-2. Она присутствует в организме в незначительных количествах и играет важную роль в развитии, а также функционировании головного мозга, тимуса, почек и желудочно-кишечного тракта [4].

Как было отмечено ранее, ЦОГ-2 участвует в развитии и поддержании воспалительных процессов [5]. Под действием ЦОГ-2 происходит активное образование ПГЕ<sub>2</sub> и ряда других простаноидов, являющихся основными медиаторами воспаления. Избыточное образование ПГЕ<sub>2</sub> сопровождается рядом патологических реакций: отеком, покраснением и гипералгезией [3].

Известно, что ПГЕ<sub>2</sub> синтезируется из ПГH<sub>2</sub> с помощью микросомальной ПГЕ<sub>2</sub>-синтетазы 1, цитозольной ПГЕ<sub>2</sub>-синтетазы и микросомальной ПГЕ<sub>2</sub>-синте-

тазы 2 [3, 6]. Цитозольная ПГЕ<sub>2</sub>-синтетаза работает согласованно с ЦОГ-1 и под воздействием данного фермента, а не ЦОГ-2, превращает ПГН<sub>2</sub> в ПГЕ<sub>2</sub>, то есть регулирует выработку ПГЕ<sub>2</sub> в норме [3]. Напротив, микросомальная ПГЕ<sub>2</sub>-синтетаза 1 является индуцибельной. Она работает согласованно с ЦОГ-2, но не ЦОГ-1, и преобразует ПГН<sub>2</sub> в ПГЕ<sub>2</sub> при наличии воспаления. Таким образом, именно микросомальная ПГЕ<sub>2</sub>-синтетаза 1 является одним из ключевых ферментов, регулирующих синтез такого значимого медиатора воспаления, как ПГЕ<sub>2</sub> [3].

Активность микросомальной ПГЕ<sub>2</sub>-синтетазы 1 возрастает под действием провоспалительных цитокинов, например интерлейкина 1β и фактора некроза опухоли α.

В исследованиях последних лет показано, что представители группы оксикамов (например, мелоксикам) способны ингибировать микросомальную ПГЕ<sub>2</sub>-синтетазу 1 и за счет этого уменьшать выработку ПГЕ<sub>2</sub> при воспалении.

Следовательно, оксикамы обладают как минимум двумя механизмами действия. Первый механизм, характерный и для других НПВП, обусловлен воздействием на ЦОГ, второй – ингибированием микросомальной ПГЕ<sub>2</sub>-синтетазы 1, что препятствует избыточному образованию ПГЕ<sub>2</sub> [6].

### Желудочно-кишечный тракт

Как все лекарственные средства, НПВП могут вызывать развитие нежелательных лекарственных реакций. Наиболее часто на фоне их применения регистрируются побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7]. Так, около 33% принимающих НПВП отмечают дискомфорт в эпигастрии, вздутие живота, тошноту после еды и отрыжку.

Однако данные симптомы не всегда свидетельствуют о повреждении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, во время фиброгастродуоденоскопии у 70% длительно получавших НПВП обнаруживали изменение слизистой оболочки желудка (эрозии, язвы и субэпителиальные кровоизлияния). У 10% из них наблюдались симптомы диспепсии [1].

Применение НПВП является второй по значимости после *Helicobacter pylori* причиной развития язв верхних отделов ЖКТ [1]. Описаны два основных механизма негативного влияния препаратов на слизистую оболочку желудка: местное и системное. Некоторые НПВП являются кислотами и при попадании в желудок могут повреждать эпителий. Системное воздействие реализуется за счет ингибирования синтеза простагландинов через угнетение ЦОГ [8]. Как известно, простагландины играют значимую роль в защите слизистой оболочки желудка от воздействия соляной кислоты, при этом наиболее важными являются ПГЕ<sub>2</sub> и ПГГ<sub>2</sub>, образование которых регулируется ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Установлено, что эти простагландины влияют на выработку соляной

кислоты в желудке, секрецию бикарбонатов и слизи (табл. 1) [8].

Следует отметить, что ЦОГ-2 наряду с ЦОГ-1 участвует в поддержании нормальной функции желудка. Посредством регулирования выработки ПГЕ<sub>2</sub>, взаимодействующего с EP<sub>4</sub>, она способствует заживлению язвенных дефектов. Применение суперселективных ингибиторов ЦОГ-2 может увеличить срок заживления язв [8].

К факторам риска НПВП-индуцированного поражения желудка относят возраст 65 лет и старше, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, инфицирование *H. pylori*, тяжелую сопутствующую патологию, прием высоких доз и длительную терапию НПВП, а также одновременное применение глюкокортикостероидов, антиагрегантов, антикоагулянтов, антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [9, 10].

Большинство исследований свидетельствуют также о более высоком риске поражения верхних отделов ЖКТ при назначении неселективных ингибиторов ЦОГ. Например, показано, что применение неселективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с отсутствием терапии НПВП значительно повышало риск развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ – скорректированный относительный риск (ОР) 3,7 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 3,1–4,3. Относительный риск таковых при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 составил 2,6 (95% ДИ 1,9–3,6) [11].

Высокий риск развития серьезных осложнений отмечался также при назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба (ОР 12,0). Далее следовали напроксен (ОР 8,1) и индометацин (7,2). Наиболее безопасными признаны ибупрофен (ОР 2,0), ро-

Таблица 1. Влияние простагландинов на желудок

Рецептор простагландина	Изоформа ЦОГ	Эффект
EP <sub>3</sub> IP	ЦОГ-1	Ингибирование секреции соляной кислоты
EP <sub>4</sub>	ЦОГ-1	Стимуляция секреции соляной кислоты
EP <sub>4</sub>	ЦОГ-1	Секреция слизи
EP <sub>1</sub>	ЦОГ-1	Секреция бикарбонатов
EP <sub>2</sub> , EP <sub>4</sub>	ЦОГ-1	Регуляция кровотока в слизистой оболочке
EP <sub>4</sub>	ЦОГ-2	Заживление язв
IP	ЦОГ-2	Устойчивость к ишемии
EP <sub>1</sub>	-	ПГЕ <sub>2</sub> -опосредованная защита от повреждений, индуцированных этанолом или индометацином

фекоксиб (2,3) и мелоксикам (ОР 2,7) (рисунок) [11]. Повышенный риск серьезных повреждений верхних отделов ЖКТ на фоне терапии эторикоксибом можно объяснить нарушением процесса заживления язв желудка за счет изменения выработки ППЕ<sub>2</sub>, обусловленного ЦОГ-2.

Влияние на ЖКТ умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 (набуметона, этодолака и мелоксикама) и коксибов (целекоксиба, эторикоксиба, парекоксиба и лумиракоксиба) оценивалось в сетевом метаанализе [12]. В него были включены результаты 36 исследований с общим числом участников 112 351. Возраст больных – от 36 до 72 лет (медиана – 61,4 года). Длительность наблюдения варьировалась от 4 до 156 недель (медиана – 12 недель). Вероятность развития осложненной язвы желудка в группе коксибов составила 0,15% (95% ДИ 0,05–0,34), в группе умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 – 0,13% (95% ДИ 0,04–0,32). Разница оказалась статистически недостоверной. Вероятность возникновения симптоматической язвы желудка в группе коксибов и умеренно селективных ингибиторов – 0,18% (95% ДИ 0,01–0,74) и 0,21% (95% ДИ 0,04–0,62). Разница опять не была статистически достоверной. Статистически значимых различий между двумя группами НПВП не зафиксировано и в отношении язв желудка, выявленных при проведении гастроскопии [12]. Частота нежелательных явлений в обеих группах была сопоставимой (табл. 2) [12]. Нестероидные противовоспалительные препараты могут поражать и слизистую оболочку кишечника. При проведении видеокапсульной эндоскопии изменения в тонкой кишке (эрозии, язвы и субэпителиальные кровоизлияния) обнаружены у 70% принимавших препараты данной группы [13].

Следует отметить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывали повреждение тонкой кишки. Однако при совместном их применении с ингибиторами протонной помпы (ИПП) наблюдалось изменение кишечной микробиоты, что в конечном итоге приводило к большей частоте случаев повреждения

кишечника и анемии, чем при изолированном назначении [13].

Одновременное применение НПВП и ИПП также увеличивало риск развития микроскопического колита, проявляющегося в виде водянистой диареи [14].

В крупномасштабном исследовании «случай – контроль» установлено, что текущий прием НПВП ассоциировался с возрастанием риска развития микроскопического колита по сравнению с отсутствием терапии НПВП [14]. Так, скорректированное отношение шансов составило 1,86 (95% ДИ 1,39–2,49). Совместный прием НПВП и ИПП повышал указанный риск в пять раз [14].

### Сердечно-сосудистая система

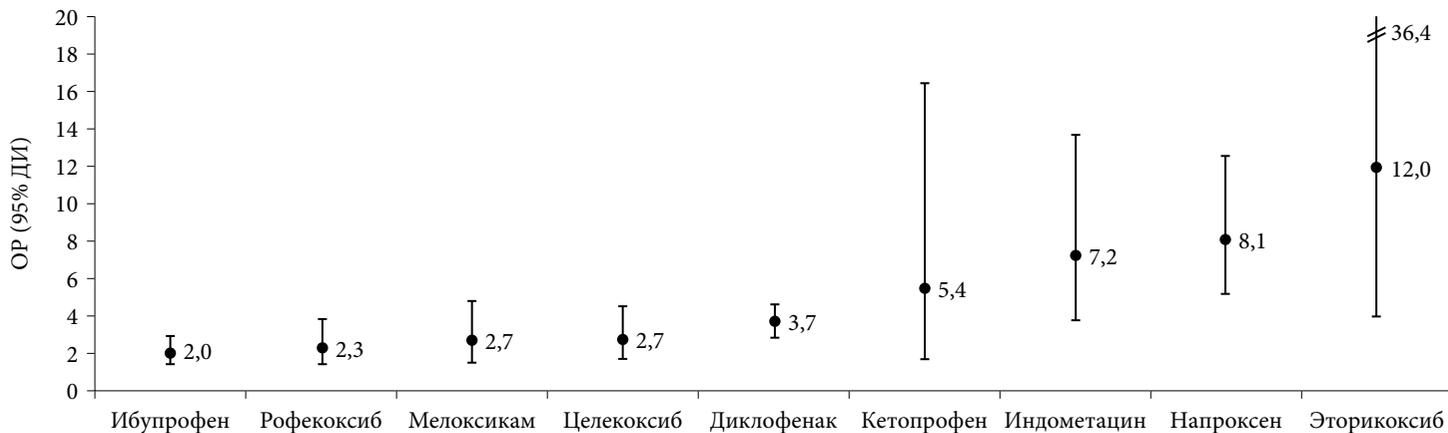
Для профилактики инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти повсеместно используют ацетилсалициловую кислоту [15]. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, которая в низких дозах способствует уменьшению частоты ишемических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, многие НПВП могут оказывать на нее негативное влияние, приводя к дестабилизации артериального давления и тромбоемболическим осложнениям [7].

Указанные эффекты обусловлены влиянием НПВП на функцию тромбоцитов и эндотелия.

Важную роль в регуляции агрегации тромбоцитов играет соотношение «простаглицлин/тромбоксан А<sub>2</sub>». Если первый является естественным антиагрегантом, второй, напротив, стимулирует агрегацию тромбоцитов.

При назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2 синтез простаглицлина снижается, тромбоксана А<sub>2</sub> остается на том же уровне (процесс контролируется ЦОГ-1). Это приводит к активации и усиленной агрегации тромбоцитов [7].

В связи со сказанным особый интерес могут представлять результаты крупномасштабного ретроспективного обсервационного когортного исследования,



Скорректированный относительный риск серьезных поражений верхних отделов ЖКТ при использовании НПВП по сравнению с отсутствием лечения



Таблица 2. Безопасность и переносимость коксидов и умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2

Показатель	Вероятность события, %		ОР (95% ДИ)
	коксиды	умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2	
Нежелательные явления:			
■ общее число	45,97	42,49	1,09 (0,93–1,31)
■ со стороны ЖКТ	24,54	23,70	1,04 (0,87–1,25)
Частота отмены НПВП:			
■ общее число	19,61	19,42	1,00 (0,74–1,33)
■ из-за нежелательных явлений со стороны ЖКТ	5,37	5,22	1,02 (0,57–1,74)

целью которого было выявить связь между применением НПВП и риском возникновения острого инфаркта миокарда у пациентов с остеоартритом и хронической болью в нижней части спины [16]. Для этого были проанализированы данные более 180 тыс. пациентов. Общая частота развития события составила 10,27 на 10 тыс. пациенто-лет (95% ДИ 9,20–11,34). В ходе исследования также была установлена зависимость указанного риска от длительности приема НПВП. У получавших НПВП более пяти лет риск острого инфаркта миокарда повышался в два раза по сравнению с пациентами, применявшими их менее года, – 21,66 против 9,68 на 10 тыс. пациенто-лет. Риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы также связан с селективностью НПВП в отношении изоформ ЦОГ.

Так, в систематическом обзоре и метаанализе 42 обсервационных исследований установлено, что такие селективные ингибиторы ЦОГ-2, как этодолак и эторикоксид, в большей степени повышали риск развития инфаркта миокарда – ОР 1,55 и 1,97 соответственно [17]. Напроксен, целекоксид, ибупрофен и мелоксикам практически не увеличивали риск развития тромботических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Препараты рассматриваемой группы ассоциируются с развитием или ухудшением течения хронической сердечной недостаточности.

Согласно результатам крупномасштабного метаанализа, назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 и высоких доз традиционных НПВП, таких как диклофенак, ибупрофен и напроксен, в 1,9–2,5 раза повышало вероятность госпитализации по причине ухудшения течения хронической сердечной недостаточности по сравнению с использованием плацебо [18].

В крупном исследовании «случай – контроль» показано, что использование НПВП в течение 14 дней увеличивало риск госпитализации по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности на 19% [19]. Наиболее высоким он был на фоне лечения кеторолаком – 1,83. При применении этодолака, целекоксида, мелоксикама и ацеклофенака данный показатель практически не возрастал [19].

Негативное влияние НПВП на течение хронической сердечной недостаточности обусловлено повышением периферического сосудистого сопротивления

за счет вазоконстрикции, задержкой Na и воды, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови и повышению артериального давления [7].

### Почки

Нефротоксичность – одна из распространенных нежелательных реакций при использовании НПВП [20]. Она может проявляться в виде преренальной азотемии, гипоренинового гипоальдостеронизма, задержкой Na в организме, гипертензией, острым интерстициальным нефритом и нефротическим синдромом [15].

Основной причиной нарушения функции почек считается влияние НПВП на синтез ряда простагландинов. Одним из ключевых признан ПГЕ<sub>2</sub>. Взаимодействуя с EP<sub>1</sub>, он угнетает реабсорбцию Na<sup>+</sup> и воды в собирательном протоке, то есть оказывает натрийуретический эффект. EP<sub>3</sub> участвует в задержке всасывания воды и NaCl в почках, а EP<sub>4</sub> регулирует гемодинамику в почечных клубочках [21]. Простагландин расширяет артериолы почек. Тромбоксан A<sub>2</sub> обладает выраженным сосудосуживающим эффектом в отношении капилляров клубочка, что приводит к уменьшению скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, снижение выработки ПГЕ<sub>2</sub> и ПГГ<sub>2</sub>, вызванное НПВП, будет сопровождаться недостаточным притоком крови к почкам, задержкой Na и воды.

Важным фактором острого повреждения почек на фоне терапии НПВП признано нарушение функции почек в анамнезе.

Так, в отсутствие исходного нарушения функции почек риск острого повреждения на фоне НПВП составлял 6 случаев на 1000 пациенто-дней, при наличии такового – 22 случая [20].

В ряде исследований установлено, что как селективные, так и неселективные НПВП способны вызывать острое нарушение функции почек [22–24].

Применение неселективных НПВП рассматривается в качестве одной из причин развития хронической почечной недостаточности [15].

Результаты двух эпидемиологических исследований свидетельствуют, что на фоне лечения НПВП относительный риск развития хронической почечной недостаточности составлял 2–8 [25, 26].

В крупномасштабном ретроспективном исследовании по оценке влияния различных НПВП на развитие

острого нарушения функции почек, которое определялось как прирост уровня креатинина свыше 50%, более чем у 350 тыс. пациентов применение НПВП сопровождалось увеличением риска указанного события по сравнению с отсутствием использования препаратов данной группы (скорректированный ОР 1,82 (95% ДИ 1,68–1,98)) [27]. Риск поражения почек значительно варьировался у разных НПВП. При этом токсичность препарата возрастала с уменьшением его селективности в отношении ЦОГ-2. Например, рофекоксиб (ОР 0,95), целекоксиб (ОР 0,96) и мелоксикам (ОР 1,13) практически не оказывали отрицательного влияния на функцию почек. В то же время индометацин (ОР 1,94), кеторолак (ОР 2,07), ибупрофен (ОР 2,25) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (ОР 3,64) значимо повышали риск нарушения функции почек [27].

Следовательно, пациентам с высоким риском нарушения функции почек следует избегать назначения как неселективных НПВП в высоких дозах, так и суперселективных ингибиторов ЦОГ-2, которые могут вызывать нарушение функции почек.

### Заключение

На сегодняшний день в клинической практике применяется большое количество НПВП, которые различаются как по эффективности, так и по спектру нежелательных лекарственных реакций.

Профиль безопасности НПВП во многом определяется их селективностью в отношении изоформ ЦОГ. Например, неселективные НПВП обладают гастро-токсическими эффектами, могут ухудшать работу почек. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, прежде всего коксибы, чаще вызывают тромботические осложнения – инфаркт и инсульт.

Данные многочисленных клинических исследований и метаанализов свидетельствуют, что НПВП со средним индексом селективности в отношении ЦОГ-2, на-

пример мелоксикам, в значительной степени лишены нежелательных лекарственных реакций, присущих как неселективным, так и суперселективным НПВП.

Следует отметить, что в Российской Федерации помимо оригинального мелоксикама (Мовалис®, компания «Берингер Ингельхайм») зарегистрирован целый ряд генериков, которые могут отличаться от него эффективностью, переносимостью и профилем безопасности [28]. В связи с этим интерес могут представлять исследования, в которых сравнивалась эффективность оригинальных препаратов и генериков. Например, в рандомизированном исследовании Е.В. Яковлева и соавт. оценивалась эффективность оригинального препарата мелоксикама (Мовалис®, компания «Берингер Ингельхайм») и воспроизведенного (Амелотекс®, ЗАО «ФармФирма „Сотекс“») у пациентов с болью в нижней части спины [28]. Терапия оригинальным препаратом (Мовалис®) оказалась более эффективной, чем воспроизведенным (Амелотекс®), по таким показателям, как сроки уменьшения интенсивности болевого синдрома, общая продолжительность временной нетрудоспособности. Средний срок уменьшения интенсивности боли – 5,00 ± 1,40 против 7,37 ± 1,68 дня, среднее значение трудопотерь – 6,43 ± 1,40 против 8,61 ± 1,59 дня [28]. Наряду с этим назначение препарата Мовалис® сопровождалось более существенным улучшением состояния, определяемого по Шкале общего клинического впечатления, во всех возрастных группах.

Таким образом, результаты исследования не подтвердили терапевтическую эквивалентность генерика Амелотекс® оригинальному препарату Мовалис®. С учетом большого количества генериков мелоксикама на отечественном фармацевтическом рынке требуется дальнейшее проведение сравнительных исследований оригинального препарата с воспроизведенными для установления их терапевтической эквивалентности. ☺

### Литература

1. *Tai F.W.D., McAlindon M.E.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract // *Clin. Med. (Lond.)*. 2021. Vol. 21. № 2. P. 131–134.
2. *Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л.* Эйкозаноиды и воспаление // *Современная ревматология*. 2016. Т. 10. № 4. С. 73–86.
3. *Ricciotti E., FitzGerald G.A.* Prostaglandins and inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. № 5. P. 986–1000.
4. *Kirkby N.S., Chan M.V., Zaiss A.K.* Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: role of NF-κB and NFAT transcriptional pathways // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. Vol. 113. № 2. P. 434–439.
5. *Conaghan P.G.* A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity // *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32. № 6. P. 1491–1502.
6. *Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J.* Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond // *IUBMB Life*. 2014. Vol. 66. № 12. P. 803–811.
7. *Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н.* Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // *Современная ревматология*. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.
8. *Wallace J.L.* Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? // *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88. № 4. P. 1547–1565.



# МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

## Двойной удар по воспалению и боли

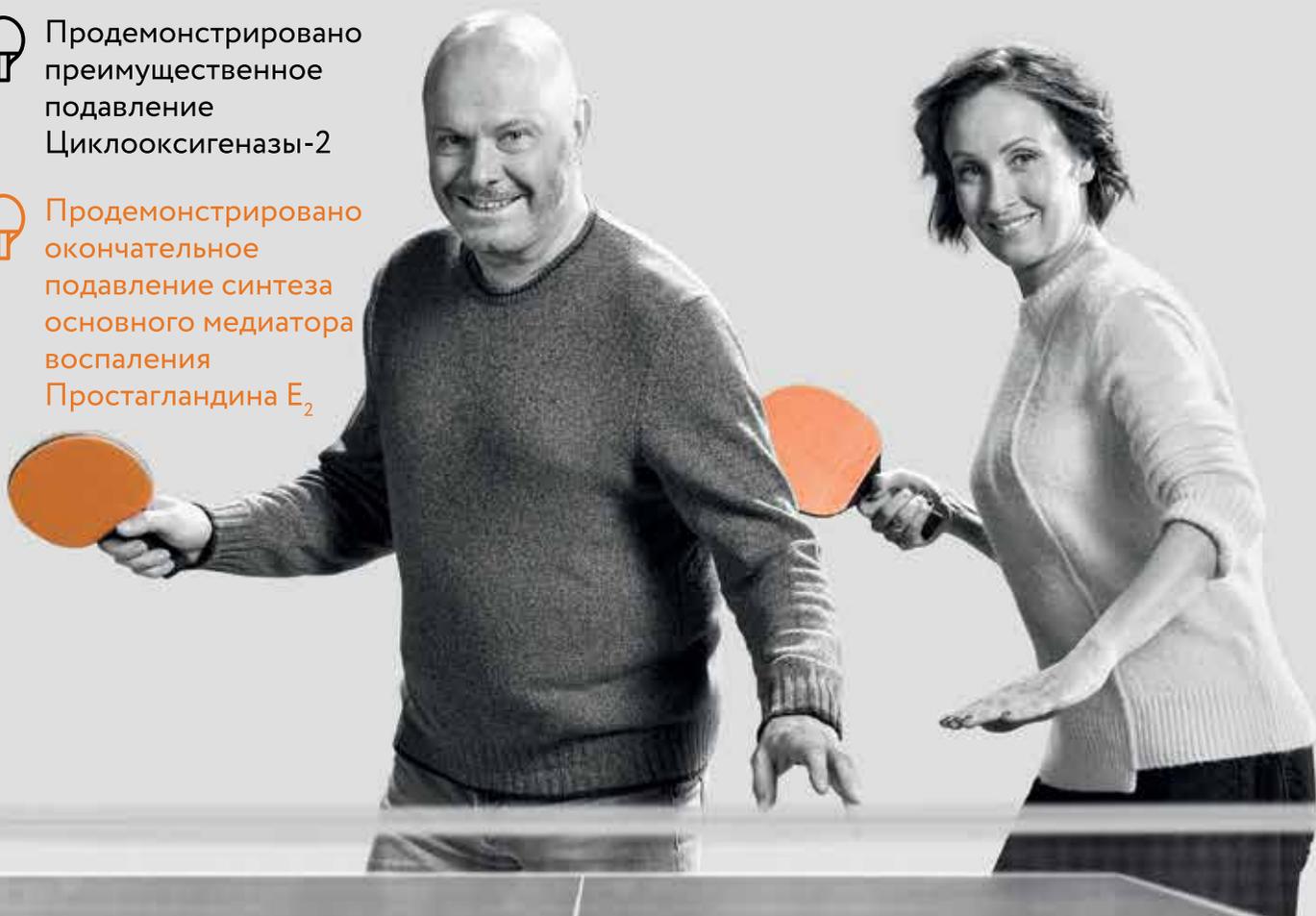
Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:<sup>1,2</sup>



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E<sub>2</sub>



Реклама

**25** лет **МОВАЛИС®**  
УСПЕХА В РОССИИ

 **Boehringer  
Ingelheim**

000 «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 2  
телефон +7 (495) 544-50-44  
[www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com)

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.

2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® (MOVALIS®).

**МНН:** мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки 7,5 мг или 15,0 мг (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения 15 мг (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Код АТХ:** M01F06. **Показания.** *Таблетки:* симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела ≥ 60 кг); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. *Раствор:* стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при: остеоартрите (артроз; дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит), сопровождающихся болью. **Способ применения и дозы:** максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг, при ювенильном ревматоидном артрите – 7,5 мг в сутки. **Противопоказания (перечень всех противопоказаний представлен в инструкции по медицинскому применению):** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (для раствора для в/м введения). **Побочные эффекты:** анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; вертиго; боль в животе; диспепсия; диарея; тошнота; рвота; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина); ангионевротический отек; зуд; кожная сыпь; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С (раствор для в/м введения), при температуре не выше 25 °С (таблетки). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

PC-RU-101407 от 01.12.2020

9. *Masso Gonzalez E.L., Patrignani P., Tacconelli S., Garcia Rodriguez L.A.* Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. № 6. P. 1592–1601.
10. *Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H.* Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis // *Lancet.* 2002. Vol. 359. № 9300. P. 14–22.
11. *Garcia Rodriguez L.A., Barreales Tolosa L.* Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132. № 2. P. 498–506.
12. *Yang M., Wang H.T., Zhao M.* Network meta-analysis comparing relatively selective cox-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury // *Medicine (Baltimore).* 2015. Vol. 94. № 40. ID e1592.
13. *Tai F.W.D., McAlindon M.E.* NSAIDs and the small bowel // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 34. № 3. P. 175–182.
14. *Verhaegh B.P., de Vries F., Masclee A.A. et al.* High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 43. № 9. P. 1004–1013.
15. *American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs.* Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59. № 8. P. 1058–1073.
16. *Kikuchi S., Togo K., Ebata N. et al.* Database analysis on the relationships between nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment variables and incidence of acute myocardial infarction in japanese patients with osteoarthritis and chronic low back pain // *Adv. Ther.* 2021. Vol. 38. № 3. P. 1601–1613.
17. *Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al.* Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013. Vol. 22. № 6. P. 559–570.
18. *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J. et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* 2013. Vol. 382. № 9894. P. 769–779.
19. *Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study // *BMJ.* 2016. Vol. 354. ID i4857.
20. *Jeon N., Park H., Segal R. et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated acute kidney injury: does short-term NSAID use pose a risk in hospitalized patients? // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2021.
21. *Фисенко В.* Разные изоформы циклооксигеназы, простагландины и деятельность почек // *Врач.* 2008. № 12. С. 8–11.
22. *Swan S.K., Rudy D.W., Lasseter K.C. et al.* Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 133. № 1. P. 1–9.
23. *Griffin M.R., Yared A., Ray W.A.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons // *Am. J. Epidemiol.* 2000. Vol. 151. № 5. P. 488–496.
24. *Rossat J., Maillard M., Nussberger J. et al.* Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 66. № 1. P. 76–84.
25. *Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.J.* Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. № 25. P. 1675–1679.
26. *Sandler D.P., Burr F.R., Weinberg C.R.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 115. № 3. P. 165–172.
27. *Lafrance J.P., Miller D.R.* Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2009. Vol. 18. № 10. P. 923–931.
28. *Яковлев Е.В., Леонтьев О.В., Живолупов С.А. и др.* Сравнительная характеристика клинической эффективности оригинального препарата Мовалис и Амелотекса в лечении неспецифической поясничной боли // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020. Т. 120. № 7. С. 56–62.

### Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Safety Issues

Ye.V. Dovgan, PhD

*Smolensk Regional Clinical Hospital*

Contact person: Yevgeny V. Dovgan, dovganrus@mail.ru

*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used for the treatment of a number of diseases.*

*In the most cases, NSAIDs have comparable clinical efficacy, so the safety profile and tolerability become the most important characteristics for the selection of the therapy.*

*Paid special attention to the mechanism of their action and its role in the development of undesirable drug reactions.*

*Presented the results of the largest clinical studies and meta-analyses devoted to the safety of NSAIDs.*

**Key words:** *nonsteroidal anti-inflammatory drugs, safety, meloxicam, generics*

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников

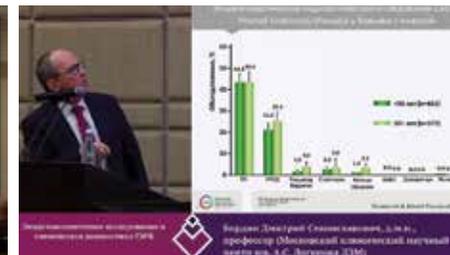


Изображения в 2 окна  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)





# COVID-19 и противоревматические препараты: ожидания и реальность

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., Е.С. Аронова, к.м.н., М.А. Литвинова

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Аронова Е.С., Литвинова М.А. COVID-19 и противоревматические препараты: ожидания и реальность // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 14–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-21-14-21

*Несмотря на прогресс, достигнутый в изучении механизмов развития COVID-19, патогенез заболевания полностью не ясен.*

*Нарушение регуляции цитокинов и гипервоспаление (цитокиновый шторм) послужили основанием для репозиционирования и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра препаратов, которые разрабатывались для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Хотя проведено огромное количество клинических исследований указанных препаратов, многие проблемы остаются нерешенными, в частности разработка реальных и экономичных методов лечения пациентов, наиболее подверженных риску развития гипервоспаления и связанных с ним тяжелых исходов.*

*В статье проанализированы результаты применения противовоспалительных препаратов у больных COVID-19.*

**Ключевые слова:** COVID-19, нестероидные противовоспалительные препараты, гидроксихлорохин, глюкокортикостероиды, тоцилизумаб, ингибиторы интерлейкина 1, барицитиниб, экулизумаб, колхицин

## Введение

С декабря 2019 г., когда в китайском Ухане был обнаружен новый коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Coronavirus 2), пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) распространилась по всему миру. На сегодняшний день насчитывается более 157 млн верифицированных случаев и более 3,2 млн смертельных исходов [1].

Несмотря на прогресс, достигнутый в отношении изучения механизмов, лежащих в основе заболевания, патогенез COVID-19 до конца не установлен. Известно, что основные клинические проявления и осложнения связаны с нарушением регуляции цитокинов и гипервоспалением, определяемым как цитокиновый шторм. Гипервоспаление может привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), полиорганной недостаточности и смерти [2].

Развитие этой тяжелой патологии послужило основанием для репозиционирования (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра противовоспалительных пре-

паратов, которые специально разрабатывались для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [3–7]. Не случайно на сегодняшний день именно ревматологи обладают колоссальным опытом применения иммуномодулирующих противовоспалительных препаратов. Он представляется особенно актуальным, поскольку существующие противовирусные препараты не показали значимого увеличения благоприятных исходов при COVID-19 [8–10].

По состоянию на середину июня 2021 г. в библиографической системе PubMed размещено более 3000 публикаций, освещающих аспекты применения разных иммуномодулирующих препаратов при новой коронавирусной инфекции. В то же время при попытке перепрофилировать антиревматические препараты для лечения COVID-19 «обязательный сбор всех вспомогательных данных, касающихся биомаркеров, фармакодинамики и безопасности, в целевой группе был ограничен или проигнорирован, хотя и из лучших побуждений» [11]. Как отмечают индийские ученые,



пандемия COVID-19 представляет собой классический конфликт между клинической и академической медициной. Клиническая медицина, или медицина у постели больного, основанная на широкой доказательной базе, также позволяет назначать методы лечения, которые могут быть основаны на доклинических данных *in vitro* или ограниченных клинических результатах [12].

### Гидроксихлорохин

Вышесказанное в первую очередь относится к гидроксихлорохину (ГХ). Подоплека «воодушевления» была обусловлена активностью препарата *in vitro* против SARS-Cov-2 наряду с данными незначительного по объему неконтролируемого исследования, выполненного в Китае. ГХ, обладающий антивирусными и иммуномодулирующими свойствами, широко позиционировался как терапевтическое и/или профилактическое средство от COVID-19. Возникший в результате ажиотажный спрос на ГХ существенно сократил предложение, что отразилось на больных ИВРЗ (прежде всего ревматоидным артритом и системной красной волчанкой (СКВ)), которые успешно применяли этот препарат на протяжении десятилетий. Однако по мере того, как увеличивались размеры и требования к проведению наблюдательных исследований, данные становились все менее обнадеживающими. Неудивительно, что результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) совпали с отрицательными данными наблюдательных исследований [11].

Важно отметить, что, согласно результатам исследования RECOVERY, по сравнению со стандартной терапией добавление ГХ увеличило риск таких исходов, как дыхательная недостаточность с необходимостью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и смерть [13]. Кроме того, у получавших ГХ в составе комбинированной терапии, преимущественно в сочетании с азитромицином, отмечалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при использовании стандартных схем лечения. Так, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 на фоне применения ГХ зафиксировано удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение уровня печеночных ферментов и более высокий риск смерти из-за сердечно-сосудистых осложнений [14].

В середине прошлого года возникла и широко обсуждалась идея применения ГХ как средства профилактики COVID-19, учитывая его относительно невысокую стоимость и хорошую переносимость при длительной терапии, в частности, ИВРЗ [15, 16]. Однако, по данным ряда авторов, позитивного или негативного влияния на течение COVID-19 у пациентов, страдавших ИВРЗ, на фоне лечения ГХ не наблюдалось. Так, А. Mathian и соавт. (2020 г.) представили информацию о 17 пациентах с СКВ, заболевших COVID-19, несмотря на длительный (медиана 7,5 года) прием ГХ. Вирусная пневмония была диагностирована у 13 (76%) больных, в том числе

с осложнениями в виде дыхательной недостаточности у 11 (65%) и ОРДС у 5 (29%). Авторы сделали вывод об отсутствии профилактического эффекта ГХ в отношении COVID-19 у больных СКВ [17]. По данным М. Konig и соавт. (2020 г.), из 80 наблюдавшихся больных СКВ с COVID-19 аминоксинолиновые препараты (гидроксихлорохин или хлорохин (ХЛ)) до заражения SARS-CoV-2 получали 64%. При этом частота госпитализаций по поводу COVID-19 не различалась между использовавшими ХЛ/ГХ и не принимавшими их – 55 и 57% соответственно [18].

Был выполнен ряд РКИ, в которых оценивалась возможность применения ГХ для постконтактной профилактики COVID-19 в надежде на то, что этот доступный и недорогой препарат сможет помочь на ранних стадиях заболевания и предотвратить госпитализацию. В исследование, выполненное сотрудниками Университета штата Миннесота, был включен 821 человек старше 18 лет без симптомов заболевания, но контактировавших с больными COVID-19 на расстоянии менее 6 футов (1,83 м) более 10 минут. Из них 87,6% (719/821) относились к группе высокого риска заражения (на момент контакта были без маски и средств защиты для глаз), остальные – к группе среднего риска (в маске, но без средств защиты для глаз). В течение четырех дней после контакта участники были рандомизированы на группы плацебо (n = 407) или ГХ в виде таблеток по 200 мг (n = 414). Режим применения ГХ – 800 мг однократно, затем 600 мг через 6–8 часов и далее по 600 мг ежедневно в течение четырех дней. Общая продолжительность терапии составила пять дней. В течение 14 дней последующего наблюдения на основании результатов полимеразной цепной реакции или клинических признаков диагноз COVID-19 был поставлен 13% (107) исследуемых. Данный показатель значимо не отличался в группах ГХ и плацебо – 11,8 и 14,3% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -7,0– -2,2 (p = 0,35). Медицинские работники заражались преимущественно от пациентов (76,7%), но не от сотрудников. В остальных случаях – от супругов/партнеров (46,5%) или родителей (17,6%). Нежелательные явления чаще отмечались в группе ГХ, чем в группе плацебо, – 40,1 против 16,8%. Наиболее частыми были тошнота, расстройство стула и дискомфорт в животе. Таким образом, эффективность ГХ для постконтактной профилактики COVID-19 оказалась не выше, чем у плацебо [19].

В ходе других РКИ также не получено доказательств эффективности ГХ в качестве средства предотвращения инфицирования SARS-CoV-2 после контакта с заболевшими [20, 21].

Несмотря на то что ГХ в качестве противовирусного средства не оправдал возлагавшихся на него надежд, он остается в арсенале ревматологов как основной противовоспалительный препарат при ряде ИВРЗ. Эксперты Американской коллегии ревматологов подчеркивают, что в контексте нехватки лекарств из-за COVID-19 следует избегать новых назначений



ГХ по показаниям, не утвержденным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) [22]. Учитывая благоприятные плеiotропные эффекты ГХ, такие как антитромботический, гипогликемический, гиполипидемический [23], можно предположить, что применение этого препарата будет целесообразно у пациентов с COVID-19, имеющих клинико-лабораторные проявления коагулопатии в сочетании с аутоиммунными нарушениями (гиперпродукция антител к фосфолипидам) и коморбидной патологией (атеросклеротическое поражение сосудов, метаболический синдром и др.), а также при постковидном синдроме (post-COVID-19 syndrome).

### Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС), обладающие широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов, стали одной из первых групп препаратов, которые начали применять при COVID-19 [24, 25]. Однако в работе итальянских ученых, опубликованной в июне 2020 г., было отмечено, что из 117 пациентов с ревматической патологией и подтвержденным COVID-19 умерло 20 (10%), при этом 7 (58%) из них принимали более 30 мг преднизолона в день [26]. В то же время получены данные о положительном эффекте ГКС у больных COVID-19 (таблица) [27–32].

#### Исходы COVID-19 при лечении ГКС

Исследование	Препарат, схема лечения	Объем исследования	Первичная конечная точка	Исходы, комментарии
RECOVERY [27]	ДМ per os или в/в 6 мг/сут, вплоть до 10 дней	ДМ (n = 2014) СП (n = 4321)	28-дневная смертность	Скорректированный по возрасту ОР 0,83 (95% ДИ 0,75–0,93). Преимущество в выживаемости наблюдалось у пациентов, получавших кислородотерапию и ИВЛ
CoDEX [28]	ДМ в/в 20 мг/сут 5 дней, далее 10 мг/сут 5 дней или до выписки из ОРИТ	ДМ (n = 151) СП (n = 148)	Число дней без ИВЛ в течение первых 28 дней	Среднее число дней без ИВЛ – 6,6 (95% ДИ 5,0–8,2) против 4,0 (2,9–5,4), средняя разница – 2,26 (0,20–4,38). Смертность от всех причин в группе ДМ в течение 28 дней составила 85 (56,3%) против 91 (61,5%) (p = 0,31)
CAPE COVID [29]	ГКЗ 200 мг/сут в/в в виде непрерывной инфузии	ГКЗ (n = 76) СП (n = 73)	Неудача в лечении (смерть, стойкая зависимость от ИВЛ или высокопоточной кислородной поддержки) на 21-й день	Лечение неэффективно у 42,1% больных в группе ГКЗ и 50,7% в группе СП. Исследование прекращено досрочно Комитетом по мониторингу данных
REMAP-CAP [30]	ГКЗ в/в 50–100 мг четыре раза в день в течение 7 дней (фиксированная доза) или 50 мг четыре раза в день 28 дней (шоковая доза)	ГКЗ фиксированная доза (n = 137), шоковая доза (n = 146) СП (n = 101)	Число дней без респираторной или сердечно-сосудистой поддержки в ОРИТ в течение 21 дня	Лечение фиксированной или шоковой дозой привело к 93%-ной и 80%-ной вероятности превосходства в отношении шансов на улучшение в течение 21 дня. Исследование было прекращено досрочно, и ни одна стратегия лечения не соответствовала ранее определенным критериям статистического превосходства
GLUCOVID [31]	МП в/в 40 мг два раза в день 3 дня, затем 20 мг два раза в день 3 дня	МП (n = 59) СП (n = 29)	Смерть, поступление в ОРИТ или необходимость неинвазивной вентиляции легких	Комбинированное отношение рисков составило 0,55 (95% ДИ 0,33–0,91). При отборе в группу МП 34 участника были распределены случайным образом, 22 – по выбору врача. В группе МП 10 участников также получали тоцилизумаб, 7 – анакинру, 4 пациента из группы СП получали тоцилизумаб. Использование МП не оказало значительного влияния на достижение первичной конечной точки при анализе по назначенному лечению (ITT), однако анализ по протоколу (PP) показал положительный эффект
MetCOVID [32]	МП в/в 0,5 мг/кг два раза в день в течение 5 дней	МП (n = 194) СП (n = 199)	28-дневная смертность	В группе МП 28-дневная смертность составила 37,1%, в группе СП – 38,2% (ОР 0,92 (95% ДИ 0,67–1,28))

Примечание. ГКЗ – гидрокортизон, СП – стандарт помощи.



В исследовании RECOVERY показано, что применение дексаметазона (ДМ) в дозе 6 мг/сут в течение десяти дней у больных COVID-19 привело к значимому снижению частоты смертей у находившихся на ИВЛ (29,3 и 41,4%, относительный риск (ОР) 0,64 (95% ДИ 0,51–0,81)) и нуждавшихся в кислородной поддержке (23,3 и 26,2% (ОР 0,82 (95% ДИ 0,72–0,94))). Однако среди пациентов, у которых не было необходимости в оксигенации, различий в эффективности ДМ по сравнению с контролем не наблюдалось [27].

В ходе исследования CoDEX, в котором ДМ вводили внутривенно 299 пациентам в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), установлено, что такая терапия ассоциировалась с увеличением количества дней без ИВЛ ( $p = 0,04$ ) и более низким средним значением шкалы оценки органной недостаточности через семь дней ( $p = 0,004$ ) по сравнению со стандартным лечением. Смертность от любых причин составила 53% в группе дексаметазона и 61,5% в группе стандартной терапии [28].

В двойном слепом РКИ MetCOVID добавление метилпреднизолона (МП) к стандартной терапии снизило 28-дневную смертность только у пациентов 60 лет и старше, но общего снижения смертности не наблюдалось [32].

Согласно результатам метаанализа, выполненного голландскими исследователями (44 исследования с участием 20 197 пациентов), ГКС способствовали снижению 28-дневной смертности и потребности в ИВЛ.

В то же время в отдельных работах обращали на себя внимание задержка клиренса SARS-CoV-2, что, вероятно, могло быть обусловлено преждевременным назначением ГКС (в период активной вирусной репликации), и возрастание числа вторичных инфекций [33]. Применение ГКС в фазу вирусной нагрузки, то есть в течение первых семи – десяти дней болезни, может повлечь усугубление последней с дальнейшим нарастанием интенсивности воспалительного ответа и выраженным ухудшением состояния.

Следовательно, ГКС могут оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на разных стадиях SARS-CoV-2-инфекции, поражения легких и ОРДС [34]. Оптимальное время назначения, доза и продолжительность приема ГКС с точки зрения эффективности и безопасности остаются предметом дальнейших исследований. С учетом доступности ГКС как по цене, так и по наличию в аптечной сети указанная область исследований должна стать всеобщим приоритетом [33].

### Тоцилизумаб

Применение тоцилизумаба (ТЦЗ) – моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина (ИЛ) 6 при COVID-19 имело определенный успех, преимущественно в открытых исследованиях и сериях наблюдений. Однако, по данным абсолютного большинства крупных РКИ и метаанализов, препарат практически не уменьшал частоту смертей [35–38]. Так, в РКИ COVACTA с участием пациен-

тов, госпитализированных с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, использование ТЦЗ не привело к значительному улучшению клинического статуса или более низкой смертности через 28 дней по сравнению с плацебо [39].

В ходе международного РКИ EMPASTA были изучены эффективность и безопасность ТЦЗ у 389 госпитализированных пациентов с пневмонией в рамках COVID-19, которым не проводили ИВЛ. У получавших ТЦЗ наблюдали значимое снижение риска перевода на ИВЛ или смерти по сравнению с принимавшими плацебо – 12,2 и 19,4% соответственно (ОР 0,56 (95% ДИ 0,33–0,97);  $p = 0,04$ ). Однако показатели смертности между группами через 28 дней существенно не различались – 10,4 и 8,6% соответственно. Был сделан вывод, что у определенной части больных с COVID-19-пневмонией ТЦЗ снижает вероятность перевода на ИВЛ, но не уменьшает летальность [40].

В многоцентровое РКИ CORIMUNO-19 были включены пациенты с умеренной или тяжелой пневмонией в рамках COVID-19, которым требовалась кислородная поддержка в объеме как минимум 3 л/мин в отсутствие необходимости в ИВЛ или пребывания в ОРИТ. На 14-й день в группе ТЦЗ отмечено 33%-ное уменьшение частоты инвазивной/неинвазивной вентиляции легких или смертей. Однако показатели смертности на 28-й день в данной группе значимо не отличались от таковых в группе контроля, получавшей стандартную терапию [36].

В ретроспективном когортном исследовании у пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке в условиях ОРИТ, российские ученые не выявили снижения смертности как при более раннем (до интубации), так и при позднем (после начала ИВЛ) введении ТЦЗ в дозе 400 мг по сравнению со стандартной терапией [41].

При ретроспективном анализе медицинской документации 5776 больных из электронной медицинской базы данных Northwell Health, крупнейшей частной некоммерческой системы здравоохранения в штате Нью-Йорк, установлено, что у получавших комбинацию ГКС и ТЦЗ была более низкая смертность по сравнению с получавшими лечение согласно стандарту (ОР 0,44 (95% ДИ 0,35–0,55);  $p < 0,0001$ ), только ГКС (ОР 0,66 (95% ДИ 0,53–0,83);  $p = 0,004$ ) или ГКС в сочетании с анакирой (ОР 0,64 (95% ДИ 0,50–0,81);  $p = 0,003$ ) [42].

Таким образом, поиск места ТЦЗ в алгоритме лечения COVID-19 продолжается. Необходимо проведение новых РКИ для определения профиля пациента и четких показаний для применения ТЦЗ при COVID-19.

### Ингибиторы интерлейкина 1

Предполагается, что помимо ИЛ-6 важную роль в патогенезе воспаления при COVID-19 играет ИЛ-1. На этом основании были предприняты попытки лечения тяжелых и находящихся в критическом состоянии больных COVID-19 с помощью анакиры –



рекомбинантного антагониста человеческого рецептора ИЛ-1.

При проведении метаанализа нерандомизированных когортных исследований с участием 184 больных показано, что смертность в группе анакинры была значимо ниже, чем в контрольной группе, – 10 и 41% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Более того, при лечении анакинрой риск потребности в ИВЛ также был значимо ниже – 16 и 36% соответственно ( $p = 0,008$ ) [43]. В то же время многоцентровое открытое исследование CORIMUNO-ANA-1, в котором сопоставляли лечение анакинрой со стандартной терапией у пациентов с пневмонией легкой и средней степени тяжести в рамках COVID-19, было прекращено досрочно Комитетом по мониторингу данных в отсутствие положительного эффекта при этапном анализе результатов 116 пациентов (59 получали анакинру, 57 – стандартное лечение). Не выявлено значимых различий между группами в отношении четырехдневного улучшения, частоты потребности в вентиляции легких или смертей в течение двух недель, что позволило предположить отсутствие положительной динамики при лечении анакинрой указанной категории больных COVID-19 [44]. Позже данное исследование подверглось критике за критерии включения, в которые не вошли параметры, указывающие на гиперовоспаление. В целом, как полагают датские исследователи, ингибирование ИЛ-1 обоснованно у отдельных пациентов с COVID-19 и явными доказательствами гиперовоспаления [45].

## Барицитиниб

Препарат барицитиниб (БАРИ) – ингибитор янускиназы 1-го и 2-го типов, обладающий противовоспалительным действием, в начале 2020 г. привлек внимание исследователей в связи со способностью подавлять активность определенных ферментов (АР-2-ассоциированной протеинкиназы и циклин-Г-ассоциированной киназы), регулирующих процесс рецептор-опосредованного эндоцитоза, то есть основного пути проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени. Помимо этого минимальное взаимодействие БАРИ с ферментами семейства P450 позволяло применять его в сочетании с такими противовирусными препаратами, как лопинавир/ритонавир и ремдесивир. В ноябре 2020 г. FDA выдало разрешение на экстренное применение БАРИ в сочетании с ремдесивиром для лечения предполагаемого или лабораторно верифицированного COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей в возрасте двух лет и старше, которым требовались дополнительная оксигенация, ИВЛ или экстракорпоральная мембранная оксигенация. Данное решение FDA базировалось на результатах РКИ АСТТ-2, проведенного Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (США) и включавшего 1033 пациента с умеренным или тяжелым COVID-19. 515 пациентов (первая группа) получали БАРИ (4 мг/сут в течение 14 дней) плюс ремдесивир, 518 больных

(вторая группа) – плацебо плюс ремдесивир. Длительность наблюдения составила 29 дней. Под выздоровлением понималось состояние пациента, когда он был готов к выписке (не нуждался в дополнительном кислороде или постоянном медицинском наблюдении) или уже выписан из стационара к концу срока наблюдения. Медиана времени, необходимого для выздоровления, составила семь дней в первой группе и восемь во второй ( $p = 0,04$ ). Кроме того, в первой группе к 15-му дню лечения отмечено 30%-ное увеличение вероятности улучшения клинического статуса по восьмибалльной ординальной шкале ( $p = 0,04$ ). Частота смертей в обеих группах значимо не различалась – 5,1 и 7,8% соответственно ( $p = 0,09$ ). Однако риск ухудшения состояния вплоть до перевода на ИВЛ или смерти на 29-й день был ниже в первой группе (ОР 0,77 (95% ДИ 0,60–0,98)) [46].

В то же время, как подчеркивают эксперты FDA, вышеуказанный регуляторный вердикт вынесен в рамках процедуры экстренного разрешения, но не полноценного одобрения. Статус экстренного разрешения означает более широкое внедрение указанной комбинации препаратов в клиническую практику, при этом доказательная база их эффективности по-прежнему остается неполной, что не позволяет выносить безоговорочно положительное решение в пользу их применения при COVID-19. Поэтому БАРИ не одобрен в качестве самостоятельного средства для лечения COVID-19. Изучение безопасности и эффективности этого метода экспериментальной терапии COVID-19 продолжается [47].

## Антикомплементарная терапия

Активация комплемента может быть одним из механизмов тромбовоспаления и гиперкоагуляции на фоне инфекции SARS-CoV-2, что сближает COVID-19 с другими тромботическими микроангиопатиями, в том числе развивающимися при СКВ и антифосфолипидном синдроме. Недавно внедренный в клиническую практику препарат экулизумаб подавляет терминальную активность комплемента человека, обладая высокой аффинностью с его C5-компонентом. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. В ходе наблюдательного исследования с участием 80 больных COVID-19, находившихся в ОРИТ, лечение экулизумабом ( $n = 35$ ) привело к значимому снижению смертности на 28-й день по сравнению со стандартным лечением – 51,1 и 80,0% соответственно ( $p = 0,04$ ). Изменение лабораторных показателей и биомаркеров на фоне терапии экулизумабом свидетельствовало об инактивации компонентов комплемента, уменьшении гипоксии и воспаления [48].

Исследование PANAMO, выполненное в рамках фазы II изучения другого ингибитора C5a – виллобелимаба, применявшегося у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, также выявило тенденцию к уменьшению потребности в кислороде, количества



смертей на 28-й день и тяжелых легочных эмболий по сравнению с поддерживающей терапией [49].

Следовательно, антикомплементарная терапия может иметь двойное преимущество – как в лечении воспалительного процесса, так и в снижении тромбоземболического риска у пациентов с COVID-19. Поэтому подчеркивается необходимость срочного поиска биомаркеров, позволяющих определять пациентов для этой сложной терапии [45].

### Колхицин

Колхицин обладает мощным противовоспалительным действием за счет ингибирования инфламмосомы NLRP3 и тем самым подавления высвобождения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18, в дальнейшем и ИЛ-6.

В открытом нерандомизированном исследовании пациентов, госпитализированных с COVID-19, более высокая выживаемость на 21-й день отмечена среди получавших колхицин ( $n = 122$ ) по сравнению с находившимися на стандартной терапии ( $n = 140$ ) – 84,2 и 63,6% соответственно ( $p = 0,001$ ).

При многофакторном анализе лечение колхицином было значимо связано со снижением смертности (ОР 0,15 (95% ДИ 0,06–0,37)), хотя имелись заметные ограничения, в частности дисбаланс в использовании ГКС между группами (пациенты, принимавшие колхицин, получали большее количество ГКС) и отсутствие четкой информации о времени, прошедшем от появления симптомов до применения колхицина [50].

В январе 2021 г. в форме препринта были опубликованы результаты РКИ COLCORONA, включавшего 4488 амбулаторных пациентов с COVID-19. Авторы отметили снижение риска госпитализаций или смерти у получавших колхицин (0,5 мг два раза в день в течение трех дней и в дальнейшем один раз в день в течение 30 дней), которое, однако, не было статистически значимым, – 4,7% в группе колхицина и 5,8% в группе плацебо (ОР 0,79 (95% ДИ 0,61–1,03)).

О серьезных нежелательных явлениях сообщалось у 4,9 и 6,3% больных в группах колхицина и плацебо соответственно ( $p = 0,05$ ). Общая смертность в этой амбулаторной когорте была очень низкой – 0,2% в группе колхицина и 0,4% в группе плацебо (ОР 0,56 (95% ДИ 0,19–1,66)) [51].

В целом потенциальное преимущество колхицина в отношении COVID-19 остается неясным.

### Заключение

COVID-19 явился серьезным вызовом человечеству и беспрецедентной возможностью составить представление о реальных достижениях современной биологии и медицины. Развитие COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома послужило основанием для репозиционирования препаратов, применяющихся для лечения ИВРЗ. Вместе с тем в рамках рассматриваемой темы еще существует круг проблем, требующих дальнейших исследований. К ним относятся:

- расшифровка механизмов и поиск биомаркеров гетерогенности COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома с целью персонализации противовоспалительной терапии;
- подбор оптимальных доз, времени начала и продолжительности противовоспалительной терапии;
- изучение эффективности комбинированной (с противовирусными препаратами) и эскалационной терапии таргетными противовоспалительными препаратами;
- прогнозирование риска осложнений, связанных с бактериальной инфекцией.

В целом можно надеяться, что усилия ученых и врачей всего мира не только позволят улучшить прогноз при COVID-19 и получить новые знания для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций в будущем, но и будут способствовать совершенствованию фармакотерапии широко распространенных ИВРЗ [52]. ☺

### Литература

1. <https://rg.ru/2021/05/12/v-voz-soobshchili-o-snizhenii-chislo-zarazhenij-i-smertej-ot-covid-19-v-mire.html>.
2. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 // Nat. Rev. Microbiol. 2021. Vol. 19. № 3. P. 141–154.
3. Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases // Nat. Rev. Rheumatol. 2020. Vol. 16. № 1. P. 32–52.
4. Tufan A., Avanoğlu Güler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs // Turk. J. Med. Sci. 2020. Vol. 50. № SI-1. P. 620–632.
5. Cavalli G., Farina N., Campochiaro C. et al. Repurposing of biologic and targeted synthetic anti-rheumatic drugs in COVID-19 and hyperinflammation: a comprehensive review of available and emerging evidence at the peak of the pandemic // Front. Pharmacol. 2020. Vol. 11. ID 598308.
6. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E. et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: lessons from COVID-19 // J. Autoimmun. 2020. Vol. 111. ID 102468.
7. Heimfarth L., Serafini M.R., Martins-Filho P.R. et al. Drug repurposing and cytokine management in response to COVID-19: a review // Int. Immunopharmacol. 2020. Vol. 88. ID 106947.
8. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 19. P. 1787–1799.



9. *Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 19. P. 1813–1826.
10. *Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al.* Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO solidarity trial results // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 6. P. 497–511.
11. *Solomon D.H., Bucala R., Kaplan M.J., Nigrovic P.A.* The “Infodemic” of COVID-19 // *Arthritis Rheumatol.* 2020. Vol. 72. № 11. P. 1806–1808.
12. *Sinha N., Balayla G.* Hydroxychloroquine and COVID-19 // *Postgrad. Med. J.* 2020. Vol. 96. № 1139. P. 550–555.
13. *Horby P., Mafham M., Linsell L. et al.* Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 21. P. 2030–2040.
14. *Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G. et al.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 21. P. 2041–2052.
15. *Tripathy J.P.* Does pandemic justify the use of hydroxychloroquine for treatment and prevention of COVID-19 in India? // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92. № 9. P. 1391–1393.
16. *Vastarella M., Patri A., Annunziata M.C. et al.* Can hydroxychloroquine be useful in the prevention of COVID-19? An Italian survey in dermatologic and rheumatologic patients already under treatment // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020. Vol. 83. № 1. P. e77–e79.
17. *Mathian A., Mahevas M., Rohmer J. et al.* Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under longterm treatment with hydroxychloroquine // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 6. P. 837–839.
18. *Konig M.F., Kim A.H., Scheetz M.H. et al.* Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 10. P. 1386–1388.
19. *Boulware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S. et al.* A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 6. P. 517–525.
20. *Mitjà O., Corbacho-Monné M., Ubals M. et al.* A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 5. P. 417–427.
21. *Barnabas R.V., Brown E.R., Bershteyn A. et al.* Hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2021. Vol. 174. № 3. P. 344–352.
22. *Mikuls T.R., Johnson S.R., Fraenkel L. et al.* American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3 // *Arthritis Rheumatol.* 2021. Vol. 73. № 2. P. e1–e12.
23. *Schrezenmeier E., Dörner T.* Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16. № 3. P. 155–166.
24. *Strehl C., Ehlers L., Gaber T., Buttgereit F.* Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. ID 1744.
25. *Hardy R.S., Raza K., Cooper M.S.* Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16. № 3. P. 133–144.
26. *Fredi M., Cavazzana I., Moschetti L. et al.* COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study // *Lancet Rheumatol.* 2020. Vol. 2. № 9. P. e549–e556.
27. *Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 8. P. 693–704.
28. *Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B. et al.* Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324. № 13. P. 1307–1316.
29. *Dequin P.F., Heming N., Meziani F. et al.* Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomised clinical trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324. № 13. P. 1298–1306.
30. *Angus D.C., Derde L., Al-Beidh F. et al.* Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomised clinical trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324. № 13. P. 1317–1329.
31. *Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revillas F. et al.* Methylprednisolone in adults hospitalised with COVID-19 pneumonia // <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>.
32. *Jeronimo C.M.P., Farias M.E.L., Val F.F.A. et al.* Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 72. № 9. P. e373–e381.
33. *Van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M. et al.* Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes // *Crit. Care.* 2020. Vol. 24. № 1. P. 696.
34. *Matthay M.A., Wick K.D.* Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130. № 12. P. 6218–6221.
35. *Salvarani C., Dolci G., Massari M. et al.* Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial // *JAMA Intern. Med.* 2021. Vol. 181. № 1. P. 24–31.



36. *Hermine O., Mariette X., Tharaux P. et al.* CORIMUNO-19 Collaborative Group Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial // *JAMA Intern. Med.* 2021. Vol. 181. № 1. P. 32–40.
37. *Stone J.H., Frigault M., Serling-Boyd N. et al.* Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 24. P. 2333–2344.
38. *Tleyjeh I.M., Kashour Z., Damraj M. et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis-first update // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. S1198-743X(21)00204-4.
39. *Rosas I.O., Bräu N., Waters M. et al.* Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 16. P. 1503–1516.
40. *Salama C., Han J., Yau L. et al.* Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 1. P. 20–30.
41. *Мусеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А. и др.* Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОПИТ: ретроспективное когортное исследование // *Клиническая фармакология и терапия.* 2020. Т. 29. № 4. С. 17–25.
42. *Narain S., Stefanov D.G., Chau A.S. et al.* Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for coronavirus disease 2019 cytokine storm // *Chest.* 2021. Vol. 159. № 3. P. 933–948.
43. *Pasin L., Cavalli G., Navalesi P. et al.* Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies // *Eur. J. Intern. Med.* 2021. Vol. 86. P. 34–40.
44. *Bureau S., Dougados M., Tibi A. et al.* Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol. 9. № 3. P. 295–304.
45. *Nissen C.B., Sciascia S., de Andrade D. et al.* The role of antirheumatics in patients with COVID-19 // *Lancet Rheumatol.* 2021. Vol. 3. № 6. P. e447–e459.
46. *Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. et al.* Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 9. P. 795–807.
47. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19 // [https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavi-rus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavi-rus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm_medium=email&utm_source=govdelivery).
48. *Annane D., Heming N., Grimaldi-Bensouda L. et al.* Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit: a proof-of-concept study // *EClinicalMedicine.* 2020. Vol. 28. ID 100590.
49. *Vlaar A.P.J., de Bruin S., Busch M. et al.* Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial // *Lancet Rheumatol.* 2020. Vol. 2. № 12. P. e764–e773.
50. *Scarsi M., Piantoni S., Colombo E. et al.* Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 10. P. 1286–1289.
51. *Tardif J.-C., Bouabdallaoui N., L'Allier P.L. et al.* Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19 // <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1>.
52. *Насонов Е.И.* Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет // *Научно-практическая ревматология.* 2021. Т. 59. № 1. С. 5–30.

## COVID-19 and Anti-Rheumatic Drugs: Expectations and Reality

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyova, PhD, Ye.S. Aronova, PhD, M.A. Litvinova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, belovbor@yandex.ru

*Despite the progress in studying the mechanisms of COVID-19 development, the disease pathogenesis is completely unclear. Violation of cytokines regulation and hyper inflammation (cytokine storm) served as the basis for the repositioning and the use for unregistered indications of a wide range of drugs that were developed for the treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases. Although a huge number of clinical studies of these drugs have been conducted, many problems remain unsolved, in particular, the development of real and cost-effective methods of treating patients who are most at risk of developing hyperinflammation and associated severe outcomes. The article analyzes the results of anti-inflammatory drugs use in patients with COVID-19.*

**Key words:** COVID-19, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hydroxychloroquine, glucocorticosteroids, tocilizumab, interleukin 1 inhibitors, baricitinib, eculizumab, colchicine



<sup>1</sup> Клиника Ткачева –  
Епифанова,  
Москва

<sup>2</sup> Центр вертебрологии  
Епифанова,  
Самара

<sup>3</sup> Многопрофильная  
клиника «К-медицина»,  
Москва

<sup>4</sup> Медицинский центр  
«Тандем Плюс»,  
Ярославль

<sup>5</sup> Клиника Ткачева,  
Волгоград

<sup>6</sup> Волгоградский  
государственный  
медицинский  
университет

# Применение глюкокортикостероидов при боли в спине как фактор риска развития локальной и системной саркопении

А.В. Епифанов<sup>1,2</sup>, Ю.А. Тишова, к.м.н.<sup>3</sup>, И.А. Тюзиков, к.м.н., проф.<sup>4</sup>,  
А.М. Ткачев<sup>5</sup>, И.Е. Гордеева, к.м.н.<sup>5,6</sup>

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Епифанов А.В., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А. и др. Применение глюкокортикостероидов при боли в спине как фактор риска развития локальной и системной саркопении // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 22–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-21-22-29

*В настоящее время хроническая боль в спине представляет актуальную медико-социальную проблему в силу высокой распространенности в популяции и трудности достижения длительной ремиссии, тем более полного излечения.*

*При хронической боли в спине часто используются глюкокортикостероиды вследствие широкого спектра положительных физиологических эффектов, наиболее выраженным из которых признан противовоспалительный. Однако такая терапия нередко проводится с тактическими ошибками: с нарушением доз, длительности и схем применения, в частности одновременное назначение системных и локальных глюкокортикостероидов, что чревато развитием осложнений. Одним из упоминаемых в литературе осложнений является локальное и/или системное поражение мышц (миопатия и саркопения). В статье представлены данные о связи между применением глюкокортикостероидов и развитием саркопении параспинальной мускулатуры у пациентов с болью в спине.*

**Ключевые слова:** глюкокортикостероиды, хроническая боль в спине, саркопения, миастения, системная терапия, локальные инъекции

## Введение

В связи с увеличением продолжительности жизни населения, особенно в развитых странах, теоретическая и практическая медицина все чаще сталкивается с проблемами здоровья, которых ранее, казалось бы, не существовало. Кроме того, долгое время недооценивалась их роль в обеспечении активного долголетия и патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний. Одной из таких медико-социальных проблем является саркопения, которая вплоть до 1989 г. не рассматривалась как важнейшая составляющая процесса биологического старения [1]. Термин «саркопения» (от греч. sarx (тело) и penia (потеря)) впервые был предложен в 1989 г. I.H. Rosenberg. Он использовался для описания возрастной потери массы и качества скелетной мускулатуры. С течением времени отношение к данной патологии кардинально менялось. Так, в конце 1990-х гг. эксперты Центров по контролю и профилактике заболеваний США признали саркопению одним из пяти основных фак-

торов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет [2]. В сентябре 2016 г. диагноз «саркопения» был включен в Международную классификацию болезней десятого пересмотра под кодом M 62.84 [3]. Официальное определение заболевания было дано в 2010 г. в рекомендациях Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP). Это способствовало существенному прогрессу в выявлении лиц с риском его развития и уходе за ними [4]. В начале 2018 г. в связи с появлением новых данных о саркопении и, следовательно, дополнительных трактовках состояния [5–7], а также данных о роли мышечной системы в организме в норме и при различных заболеваниях [8, 9] указанные рекомендации были обновлены. Помимо нового определения предложены переменные, которые позволяли бы выявлять саркопению и предсказывать исходы, а также инструменты для измерения каждой переменной, рекомендованы точки отсечения для



измеряемых переменных, а также метод скрининга и оценки, приемлемый для использования в клинической практике [10].

Согласно рекомендациям EWGSOP 2018 г., под саркопенией следует понимать прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, инвалидизацию и смерть [10]. В отличие от рекомендаций 2010 г. в рекомендациях 2018 г. основным критерием саркопении признана низкая сила мышц, а не низкая мышечная масса, поскольку первая признана более надежным показателем мышечной функции и более достоверным показателем для прогнозирования неблагоприятных исходов.

Диагноз «саркопении» устанавливается по трем критериям [10]:

- 1) мышечная сила;
- 2) количество/качество мышц;
- 3) физическая работоспособность (как показатель степени тяжести состояния).

В рекомендациях EWGSOP 2018 г. также выделено несколько стадий саркопении: пресаркопения, саркопения, тяжелая саркопения.

Пресаркопения характеризуется снижением мышечной массы без негативного влияния на мышечную силу или физические возможности. Эта стадия может быть выявлена только с помощью инструментальных исследований. Саркопения характеризуется снижением как мышечной массы, так и силы мышц или ухудшением физических возможностей. При тяжелой саркопении наблюдаются изменения всех трех критериев [10].

Согласно рекомендациям EWGSOP 2018 г., саркопению необходимо подразделять на острую и хроническую. Первая длится менее шести месяцев, вторая – шесть месяцев и более. Острая саркопения обычно связана с острым заболеванием или травмой, хроническая – с хроническими и прогрессирующими состояниями и увеличением риска смерти.

Кроме того, важно отличать саркопению от кахексии. Кахексия (от греч. *кахос* (плохой) и *хэсис* (условие)) – мультифакторный синдром тяжелой потери веса, жировой и мышечной массы на фоне усиленного катаболизма белков вследствие различных заболеваний. Наличие кахексии существенно повышает риск коморбидности и смерти. Контрибутивными факторами патологии являются анорексия и метаболические нарушения (усиление системного субклинического хронического воспаления и миопротеолиза, нарушение углеводного, липидного и белкового обменов и т.д.) [11].

В настоящее время в геронтологии появился термин «старческая астения» (дряхлость), который характеризует состояние здоровья пациента пожилого и старческого возраста, отражая потребность в постороннем уходе [12, 13]. Указанный клинический синдром включает пять показателей, в основе которых прямо или косвенно прослеживается возрастная саркопения:

- 1) потеря веса;
- 2) доказанное динамометрическое снижение силы кисти;
- 3) выраженная слабость и повышенная утомляемость;
- 4) снижение скорости передвижения;
- 5) значительное снижение физической активности.

Старческая астения имеет место при наличии трех показателей и более. Наличие одного или двух из них свидетельствует о старческой преастении.

В мире распространенность старческой астении составляет 12,9%, старческой преастении – 52,3% [14, 15]. Установлено, что в отсутствие адекватных мер лечения и реабилитации преастения переходит в развернутую астению в течение четырех – пяти лет. В России частота встречаемости старческой астении у лиц старше 65 лет достигает 80,5%, что отражает не только существенные проблемы со здоровьем в данной популяции, но и крайне низкую профилактическую и лечебную эффективность мероприятий государственной системы здравоохранения [16]. Старческую астению также следует дифференцировать от саркопении. Первая – гериатрический синдром, вторая – болезнь. Старческая астения ассоциируется с ухудшением состояния многих физиологических систем, поэтому ее влияние более глобально. Она воздействует и на физические, и на когнитивные, и на социальные возможности пациентов [17].

### Саркопения как процесс старения

Установлено, что набор критического объема костно-мышечной массы в среднем происходит до 25–30 лет. В дальнейшем масса и сила мышц постепенно снижаются. После 60 лет отмечается прогрессивное ускорение процесса [18]. Так, частота встречаемости саркопении в возрасте 65–70 лет в среднем составляет 14–20%, 80 лет – практически 50% (рис. 1) [19].

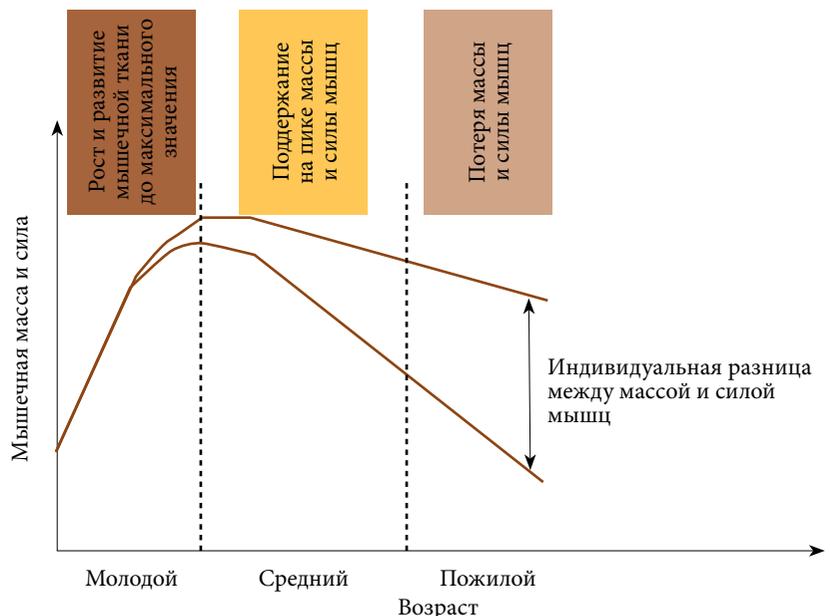


Рис. 1. Возрастная динамика потери мышечной массы и силы



Если в возрасте 25–30 лет объем мышечной массы составляет около 40% от общего объема тела, в возрасте 75–80 лет – примерно 25%. С 20 до 80 лет мышечная масса уменьшается на 30%, площадь поперечного сечения мышц – примерно на 20% [18]. Эта динамика обусловлена уменьшением размера и количества мышечных волокон, преимущественно быстрых волокон второго типа [20]. Установлено, что селективная атрофия волокон второго типа может быть связана со снижением высокоинтенсивной физической активности. Волокна первого типа отвечают за движения низкой интенсивности (повседневные, например при ходьбе).

Сокращение объема скелетных мышц приводит к уменьшению скорости основного обмена после 20 лет на 2–3%, после 50 лет на 4%. С 20 до 70 лет основной обмен снижается примерно на 30% [21].

В целом процесс старения связан с более выраженной потерей силы и массы мышц в нижней части тела, чем в верхней. При этом в большей степени уменьшается сила мышц-разгибателей [22].

Снижение мышечной силы с возрастом может объясняться не только укорочением мышечных пучков, но и снижением жесткости сухожилий. В совокупности это приводит к уменьшению удельной силы (сила пучка на физиологическую площадь поперечного сечения) [22].

С учетом данных о старении населения на сегодняшний день диагноз «саркопения» может быть поставлен более чем 50 млн, в течение следующих 40 лет – еще не менее чем 200 млн.

Влияние саркопии на качество и продолжительность жизни пациентов крайне негативно. Она ассоциируется с существенным повышением уровня коморбидности и смертности, нарушением всех видов адаптации, необходимостью больших материальных вложений системы здравоохранения [23–30].

## **Саркопения как полиэтиологический синдром**

Долгое время саркопения ассоциировалась со старением и пожилым возрастом, на сегодняшний день общепризнано, что она может развиваться и в более раннем возрасте [31].

Фенотип саркопии имеет множество сопутствующих причин, возраст является относительным фактором риска ее развития [32].

Саркопения считается первичной, если ее возникновение связано с возрастом, вторичной – если установлены этиологические факторы, отличные от старения или дополняющие его.

Среди причин вторичной саркопии указывают воспалительный процесс, злокачественные новообразования или органную недостаточность [33]. Отсутствие физической активности, состояние невосомости и длительная иммобилизация также способствуют возникновению саркопии. Кроме того, саркопения ассоциируется с анорексией, мальабсорбцией, ограниченным доступом к здоровой пище или ограниченной способностью принимать пищу.

Не следует забывать и о потенциально негативных миотропных эффектах некоторых лекарственных препаратов, при длительном приеме индуцирующих так называемую медикаментозную саркопию [10]. Сказанное выше позволяет рассматривать саркопию как полиэтиологический синдром, а не как отдельное заболевание.

## **Патогенез**

Ключевую роль в патогенезе саркопии играют [10, 34–36]:

- активация апоптоза клеток мышечной ткани – миоцитов, которые являются своеобразным депо белка в организме и могут быть использованы при развитии тяжелой патологии;
- снижение содержания миопротективных гормонов (половых стероидных гормонов, гормона роста, витамина D, надпочечниковых андрогенов, мелатонина) и/или повышение содержания миодеструктивных гормонов (кортизола, инсулина);
- дегенеративные процессы в нервно-мышечной системе, которые приводят к ухудшению иннервации мышечных волокон и деградации мышечной ткани;
- эндотелиальная дисфункция, которая способствует гипоксии, ишемии и фиброзу мышечной ткани;
- дефицит витаминов и микронутриентов (аминокислот, микроэлементов), участвующих в синтезе мышечных белков в миоцитах.

Особое значение в развитии саркопии отводится нарушению гормональной регуляции мышечной ткани (внутриклеточного синтеза мышечного белка) [37–39].

С одной стороны, мышечная ткань является гормонозависимым органом, поскольку в миоцитах имеется выраженная экспрессия ко многим гормонам, регулирующим как синтез энергии (негеномное влияние на митохондрии), так и рибосомальный синтез мышечных белков (геномное влияние на ядра миоцитов) [40–43]. Развивающиеся и усиливающиеся с возрастом инсулинорезистентность, окислительный стресс (гиперкортизолемиа), системное цитокиновое хроническое субклиническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, возрастной дефицит половых стероидных гормонов и надпочечниковых андрогенов способны ускорить деградацию мышечных белков, приближая саркопию [44, 45].

С другой стороны, мышечная ткань является гормонопродуцирующим органом. Она вырабатывает большое количество биологически активных веществ (миокинов), которые являются внутриклеточными регуляторами роста и распада мышечных волокон. Данные биологические вещества с помощью аутокринных и паракринных механизмов влияют на активность и биогенез митохондрий миоцитов и таким образом обеспечивают мышечные клетки необходимой для жизнедеятельности энергией с одновременной инактивацией свободных радикалов, способствующих деградации мышечных волокон (рис. 2) [46, 47].



### Клинические маски

Установлено, что мышечная ткань, так же как нервная ткань, наиболее энергопотребна, поэтому чувствительна даже к минимальной гипоксии. В результате старение миоцитов, как и нейронов, начинается раньше старения клеток других органов и систем [48]. Еще одной закономерностью является одновременность старения мышц независимо от локализации и типа мышечной ткани [49].

Пациенты с признаками старения мышц часто встречаются в клинической практике. Однако саркопения у них диагностируется редко и еще реже корректируется.

Распространенность саркопении при хронических сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваниях повышается в два раза, а при циррозе печени – в 18–50 раз [50]. Саркопения дыхательной мускулатуры часто сопутствует хронической обструктивной болезни легких и является одним из ключевых факторов тяжести ее течения и прогноза [51].

В урологической практике саркопения чаще всего имеет локальные проявления в виде мышечной недостаточности тазового дна. К признакам таковой относят гипермобильность уретры и стрессовое недержание мочи, ослабление функции опорожнения мочевого пузыря (гипо- и атоничный детрузор), детрузорно-сфинктерную диссинергию.

В гинекологии тазовая саркопения (особенно у возрастных пациенток) проявляется пролапсом и выпадением половых и мочевых тазовых органов, стрессовым недержением мочи.

Опущение или выпадение прямой кишки, обусловленное тазовой саркопенией, встречается в практике колопроктологов.

В практике врачей-ортопедов нередки случаи вальгусной деформации большого пальца стопы (hallux valgus), которая возникает в результате того, что первая плюсневая кость не удерживается ослабленными боковыми мышцами стопы. Дистрофия мышц стопы ускоряет уплощение поперечного свода в вальгусную деформацию первого пальца и изменение плюснефалангового угла.

Оториноларингологам и сомнологам приходится сталкиваться с такой проблемой, как осиплость голоса и храп. При этом происходит нарастание жировой составляющей окологлоточного пространства и снижение тонуса (саркопения) мышц глотки, язычка и голосовых связок.

Нередко косметологи – первые специалисты с медицинским образованием для пациенток с саркопенией. Как правило, это женщины после 40 лет с опущением углов рта, нечеткостью контуров лица, опущением мышц лица в виде брылей и верхних век (блефароптоз).

Гравитационные птозы вследствие саркопении выявляются при проведении общего осмотра пациентов. В частности, на них указывают так называемые ламбрекены на спине (птоз мышц спины), отвисание крупных мышечных групп (трицепса, бицепса



Рис. 2. Миокины мышечной ткани и их физиологическая роль

на руках, квадрицепса на ногах), тканей над надколенником или над локтем (птоз соответствующих мышц) [52].

### Роль глюкокортикостероидов в развитии саркопении

С момента разработки глюкокортикостероиды (ГКС) заняли прочное место в терапии большинства воспалительных заболеваний, в том числе опорно-двигательного аппарата, что связано с механизмом их действия. ГКС регулируют транскрипцию генов, контролирующих синтез протеинов и ДНК. Воздействие ГКС на соответствующие глюкокортикоидные рецепторы приводит к комплексу изменений с участием специфической мессенджерной РНК, ядерной РНК и других промоторных субстанций. Итогом этого является активация или ингибирование транскрипции соответствующих генов.

Ключевым физиологическим эффектом ГКС считается противовоспалительный. Он обусловлен рядом механизмов, ведущим из которых является подавление активности фосфолипазы  $A_2$ . ГКС увеличивают экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов (аннексинов), индуцируют продукцию этих белков, один из которых – липомодулин – ингибирует активность фосфолипазы  $A_2$ . Угнетение этого фермента приводит к подавлению либерации арахидоновой кислоты и торможению образования медиаторов воспаления, таких как простагландин, лейкотриены, тромбоксаны, фактор активации тромбоцитов. ГКС уменьшают экспрессию гена, кодирующего синтез циклооксигеназы 2, дополнительно блокируя образование провоспалительных простагландинов. Кроме того, ГКС существенно мо-



дулируют микроциркуляцию крови в очаге воспаления, вызывая вазоконстрикцию капилляров, уменьшая экссудацию жидкости, а также стабилизацию клеточных мембран, в том числе мембран лизосом, предотвращая выход лизосомальных ферментов и снижая тем самым их концентрацию в месте воспаления [53, 54].

В настоящее время хорошо изучены и другие положительные эффекты ГКС. Речь, в частности, идет об их участии в обмене цитокинов, интерферонов, клеточном синтезе белка, регуляторных пептидов и белков, связанных с системой энзимов, которые в свою очередь контролируют клеточные функции, о воздействии на клеточный и гуморальный иммунитет, стимуляции адаптации за счет участия в стрессопосредованных реакциях, влиянии на все виды обмена (жировой, белковый, углеводный, микроэлементарный), глюконеогенез [55].

По мнению ряда экспертов, локальное инъекционное введение (блокада) ГКС в очаг воспаления или дегенеративно-дистрофического процесса (эпидурально, фораминально, параартикулярно в фасеточные суставы, в миофасциальные триггерные точки и др.) является одним из наиболее эффективных консервативных методов терапии скелетно-мышечной боли в спине на всех этапах [56]. Несмотря на то что результаты доступных систематических обзоров и метаанализов по данной проблеме неоднозначны [57–59], в Кокрановском обзоре 2008 г. указано, что достаточных доказательств в пользу применения инъекций при подострых и хронических болях в спине не получено. Однако не исключается, что некоторые группы пациентов могут положительно

отвечать на определенный вид инъекционной терапии [57].

В рутинной клинической практике локальное введение ГКС при боли в спине по-прежнему широко применяется. Кроме того, нередко сочетают системное введение препарата (например, курсы дексаметазона в дозе до 4–8 мг до 10 капельниц) с локальным (часто в необоснованно высоких дозах).

Такую медикаментозную перегрузку нельзя рассматривать как адекватную и безопасную. Несмотря на большой спектр положительных эффектов, ГКС характеризуются рядом побочных эффектов, зависящих как от дозы препарата, так и длительности его применения.

Установлено, что при длительном использовании высоких доз ГКС развивается стероидный остеопороз – 95% случаев [60].

Впервые связь между снижением минеральной плотности кости и приемом ГКС была отмечена в 1932 г. У шести из восьми больных, умерших от «неясного полигландулярного синдрома», который в дальнейшем получил название «синдром Кушинга», при проведении аутопсии была обнаружена остеопения в позвоночнике [61].

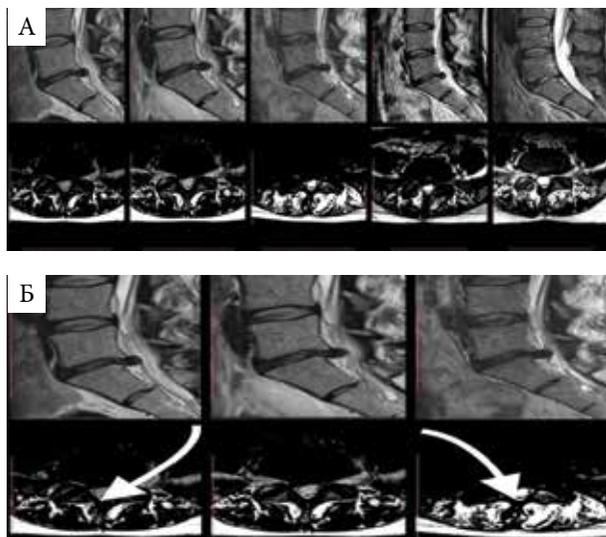
При этом наиболее выраженные изменения наблюдаются в костях с трабекулярным строением, прежде всего в трабекулярной ткани позвонков [62–64].

Ключевым звеном в развитии стероидного остеопороза является подавляющее воздействие ГКС на остеобласты, что приводит к уменьшению костеобразования. ГКС также снижают абсорбцию кальция в кишечнике и реабсорбцию кальция в почечных канальцах. Как следствие, отрицательный баланс кальция в организме и транзиторная гипокальциемия. Это в свою очередь стимулирует секрецию паратиреоидного гормона, усиливает резорбцию костной ткани и увеличивает риск падений и переломов [65]. Известно также об отрицательном влиянии ГКС на силу и трофику мышц [66].

Для обозначения эффекта экзогенных ГКС на формирование костной ткани и истощение периферических мышц в литературе используется термин «миопатия». Стероидная миопатия – один из частых факторов нарушения ходьбы у пожилых [67]. В некоторых случаях она становится причиной миопатии критических состояний [67].

### Клинический случай

Пациент М., 36 лет, в течение года страдал болями в правой ноге и спине. С декабря 2018 г. по февраль 2019 г. получил три курса консервативного лечения в разных медицинских учреждениях (неврологическое отделение муниципального стационара и два частных стационара). Каждый курс предполагал использование ГКС по следующей схеме: системное внутривенное введение № 20 и паравертебральные локальные инъекции до трех раз. За период терапии наблюдалась незначительная положительная тенденция в отношении снижения болевого син-



Примечание. Стрелки указывают на зоны ГКС-индуцированного жирового перерождения параспинальных мышц (локальной саркопении).

**Рис. 3. Пациент М., 36 лет, исходное состояние параспинальной мускулатуры (А) и после трех курсов комбинированной терапии ГКС (Б)**



дрома. Однако динамика по результатам магнитно-резонансной томографии отсутствовала.

В марте 2019 г. данные магнитно-резонансной томографии свидетельствовали об ухудшении состояния параспинальной мускулатуры – переходе умеренной жировой мышечной дистрофии в выраженную (рис. 3). Это потребовало хирургического вмешательства с последующим подбором мероприятий индивидуальной реабилитации, включая лечебную гимнастику.

### Заключение

Приведенный клинический случай демонстрирует, что терапия высокими дозами ГКС может приводить к развитию не только системной, но и локальной саркопении в местах инъекций, что со временем или при

повторных курсах будет способствовать ослаблению мышечного каркаса позвоночного столба и повышению функциональной нагрузки на него.

По мнению авторов, данный факт имеет гораздо большее клиническое значение, чем предполагаемое положительное противовоспалительное действие ГКС.

В связи со сказанным ранее наличие признаков спинальной саркопении у пациентов с болью в спине должно рассматриваться как противопоказание для назначения локальных ГКС.

С осторожностью такое лечение следует назначать женщинам в период постменопаузы, больным сахарным диабетом и лицам, которым в ближайшем будущем показано хирургическое лечение [68].

Данная проблема требует дальнейшего изучения. ☺

### Литература

1. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance // J. Nutr. 1997. Vol. 127. № 5. Suppl. P. 990S–991S.
2. Kamimoto L.A., Easton A.N., Maurice E. et al. Surveillance for five health risks among older adults – United States, 1993–1997 // MMWR CDC Surveill. Summ. 1999. Vol. 48. № 8. P. 89–130.
3. Vellas B., Fielding R.A., Bens C. et al. Implications of ICD-10 for sarcopenia clinical practice and clinical trials: report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force // J. Frailty Aging. 2018. Vol. 7. № 1. P. 2–9.
4. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // Age Ageing. 2010. Vol. 39. № 4. P. 412–423.
5. Morley J.E., Abbatecola A.M., Argiles J.M. et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2011. Vol. 12. № 6. P. 403–409.
6. Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014. Vol. 69. № 5. P. 547–558.
7. Chen L.K., Liu L.K., Woo J. et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2014. Vol. 15. № 2. P. 95–101.
8. Argiles J.M., Campos N., Lopez-Pedrosa J.M. et al. Skeletal muscle regulates metabolism via interorgan crosstalk: roles in health and disease // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2016. Vol. 17. № 9. P. 789–796.
9. Frontera W.R., Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function // Calcif. Tissue Int. 2015. Vol. 96. № 3. P. 183–195.
10. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // Age Ageing. 2019. Vol. 48. № 1. P. 16–31.
11. Jeejeebhoy K.N. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2012. Vol. 15. № 3. P. 213–219.
12. Blasimme A. Physical frailty, sarcopenia, and the enablement of autonomy: philosophical issues in geriatric medicine // Aging Clin. Exp. Res. 2017. Vol. 29. № 1. P. 59–63.
13. Vermeiren S., Vella-Azzopardi R., Beckwée D. et al. Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2016. Vol. 17. № 12. P. 1163.e1–1163.e17.
14. Villacampa-Fernández P., Navarro-Pardo E., Tarín J.J., Cano A. Frailty and multimorbidity: two related yet different concepts // Maturitas. 2017. Vol. 95. P. 31–33.
15. Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2015. Vol. 16. № 11. P. 940–945.
16. Горелик С.Г. Медико-социальная реабилитация пациентов хирургического профиля в старческом возрасте: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Самара, 2016.
17. Ильницкий А.Н., Процаев К.И. Старческая астения (FRAILTY) как концепция современной геронтологии // Геронтология. 2013. Т. 1. № 1. С. 408–412.
18. Bischoff-Ferrari H.A., Orav J.E., Kanis J.A. et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older // Osteoporos. Int. 2015. Vol. 26. № 12. P. 2793–2802.



19. *Morley J.E.* Sarcopenia: diagnosis and treatment // *J. Nutr. Health Aging.* 2008. Vol. 12. № 7. P. 452–456.
20. *Schaap L.A., van Schoor N.M., Lips P. et al.* Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018. Vol. 73. № 9. P. 1199–1204.
21. *Dos Santos L., Cyrino E.S., Antunes M. et al.* Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017. Vol. 8. № 2. P. 245–250.
22. *Beaudart C., Biver E., Reginster J.Y. et al.* Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for sarcopenia // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017. Vol. 8. № 2. P. 238–244.
23. *Janssen I., Shepard D.S., Katzmarzyk P.T. et al.* The healthcare costs of sarcopenia in the United States // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004. Vol. 52. № 1. P. 80–85.
24. *Gale C.R., Martyn C.N., Cooper C. et al.* Grip strength, body composition, and mortality // *Int. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 36. № 1. P. 228–235.
25. *Beaudart C., Zaarria M., Pasleau F. et al.* Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. № 1. P. 0169548.
26. *Yeung S.S.Y., Reijnierse E.M., Pham V.K. et al.* Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019. Vol. 10. № 3. P. 485–500.
27. *Bahat G., Ilhan B.* Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: a narrative review // *Eur. Geriatr. Med.* 2016. Vol. 6. P. 220–223.
28. *Bone A.E., Hepgul N., Kon S. et al.* Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease // *Chron. Respir. Dis.* 2017. Vol. 14. № 1. P. 85–99.
29. *Chang K.V., Hsu T.H., Wu W.T. et al.* Association between sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016. Vol. 17. № 12. P. 1164.e7–1164.e15.
30. *Liu P., Hao Q., Hai S. et al.* Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis // *Maturitas.* 2017. Vol. 103. P. 16–22.
31. *Sayer A.A., Syddall H., Martin H. et al.* The developmental origins of sarcopenia // *J. Nutr. Health Aging.* 2008. Vol. 12. № 7. P. 427–432.
32. *Dodds R.M., Syddall H.E., Cooper R. et al.* Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 12. P. 113637.
33. *Sayer A.A., Syddall H.E., Gilbody H.J. et al.* Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. Vol. 59. № 9. P. M930–M934.
34. *Dhillon R.J., Hasni S.* Pathogenesis and management of sarcopenia // *Clin. Geriatr. Med.* 2017. Vol. 33. № 1. P. 17–26.
35. *Cruz-Jentoft A.J., Sayer A.A.* Sarcopenia // *Lancet.* 2019. Vol. 393. № 10191. P. 2636–2646.
36. *Rantanen T.* Muscle strength, disability and mortality // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2003. Vol. 13. № 1. P. 3–8.
37. *Pedersen B.K.* Muscle as a secretory organ // *Compr. Physiol.* 2013. Vol. 3. № 3. P. 1337–1362.
38. *Giudice J., Taylor J.M.* Muscle as a paracrine and endocrine organ // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017. Vol. 34. P. 49–55.
39. *Gomasca M., Banfi G., Lombardi G.* Myokines: the endocrine coupling of skeletal muscle and bone // *Adv. Clin. Chem.* 2020. Vol. 94. P. 155–218.
40. *Miller W.L.* Steroid hormone synthesis in mitochondria // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. Vol. 379. № 1–2. P. 62–73.
41. *Cioffi F., Senese R., Lanni A., Gaglia F.* Thyroid hormones and mitochondria: with a brief look at derivatives and analogues // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. Vol. 379. № 1–2. P. 51–61.
42. *Karasek M.* Melatonin, human aging, and age-related diseases // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. № 11–12. P. 1723–1729.
43. *Brioche T., Kireev R.A., Cuesta S. et al.* Growth hormone replacement therapy prevents sarcopenia by a dual mechanism: improvement of protein balance and of antioxidant defenses // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014. Vol. 69. № 10. P. 1186–1198.
44. *Cleasby M.E., Jamieson P.M., Atherton P.J.J.* Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common comorbidities // *Endocrinol.* 2016. Vol. 229. № 2. P. 67–81.
45. *Bano G., Trevisan C., Carraro S. et al.* Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis // *Maturitas.* 2017. Vol. 96. P. 10–15.
46. *Mason S., Wadley G.D.* Skeletal muscle reactive oxygen species: a target of good cop/bad cop for exercise and disease // *Redox Rep.* 2014. Vol. 19. № 3. P. 97–100.
47. *Schnyder S., Handschin C.* Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise // *Bone.* 2015. Vol. 80. P. 115–125.
48. *Gomes M.J., Martinez P.F., Pagan L.U. et al.* Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. № 12. P. 20428–20440.
49. *Hwang A.B., Brack A.S.* Muscle stem cells and aging // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2018. Vol. 126. P. 299–322.
50. *Dodds R.M., Roberts H.C., Cooper C., Sayer A.A.* The epidemiology of sarcopenia // *J. Clin. Densitom.* 2015. Vol. 18. № 4. P. 461–466.
51. *Costa T.M., Costa F.M., Moreira C.A. et al.* Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis // *J. Bras. Pneumol.* 2015. Vol. 41. № 5. P. 415–421.



52. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Обследование мужчины. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Практическая медицина, 2016.
53. Adcock I.M., Mumby S. Glucocorticoids // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017. Vol. 237. P. 171–196.
54. Vandewalle J., Luypaert A., De Bosscher K., Libert C. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids // *Trends Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 29. № 1. P. 42–54.
55. Комедус И.В., Будул Н.А., Чеканова А.В. Системное действие глюкокортикоидных препаратов: в помощь врачу общей практики (обзор литературы) // *РМЖ.* 2017. № 1. С. 45–48.
56. Boswell M.V., Colson J.D., Sehgal N. et al. A systematic review of therapeutic facet joint interventions in chronic spinal pain // *Pain Physician.* 2007. Vol. 10. № 1. P. 229–253.
57. Staal J.B., de Bie R., de Vet H.C. et al. Injection therapy for subacute and chronic low-back pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 2008. № 3. CD001824.
58. Choi H.J., Hahn S., Kim C.H. et al. Epidural steroid injection therapy for low back pain: a meta-analysis // *Int. J. Technol. Assess Health Care.* 2013. Vol. 29. № 3. P. 244–253.
59. Zhai J., Zhang L., Li M. et al. Epidural injection with or without steroid in managing chronic low-back and lower extremity pain: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials // *Am. J. Ther.* 2017. Vol. 24. № 3. P. 259–269.
60. Антонова К.В., Супунева Н.А., Щербак Н.И. и др. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз у неврологических больных: мероприятия по профилактике и лечению // *Нервно-мышечные болезни.* 2017. Т. 7. № 2. С. 10–20.
61. *National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service. Cushing's disease.* National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, 2008. P. 1–10.
62. Klein G.L. The effect of glucocorticoid on bone and muscle // *Osteoporos. Sarcopenia.* 2015. Vol. 1. № 1. P. 39–45.
63. Wong S.P.Y., Mok C.C. Management of glucocorticoid-related osteoporotic vertebral fracture // *Osteoporos. Sarcopenia.* 2020. Vol. 6. № 1. P. 1–7.
64. Rieu I., Sornet C., Grizard J., Dardevet D. Glucocorticoid excess induces a prolonged leucine resistance on muscle protein synthesis in old rats // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. № 9. P. 1315–1321.
65. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Остеопороз: диагностика, лечение, профилактика. Федеральные клинические рекомендации // *Проблемы эндокринологии.* 2017. Т. 63. № 6. С. 392–426.
66. Goh A.Y., Chan P.W. Acute myopathy after status asthmaticus: steroids, myorelaxants or carbon dioxide? // *Respirol.* 1999. Vol. 4. № 1. P. 97–99.
67. Полунина А.Г., Демьянова М.А. Консультации невролога на дому в поликлинической практике: неустойчивость и нарушения ходьбы как основные причины вызовов // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2011. № 7. С. 51–55.
68. Stout A., Friedly J., Standaert C.J. Systemic absorption and side effects of locally injected glucocorticoids // *PMR.* 2019. Vol. 11. № 4. P. 409–419.

### The Use of Glucocorticosteroids in Back Pain as a Risk Factor for the Development of Local and Systemic Sarcopenia

A.V. Epifanov<sup>1,2</sup>, Yu.A. Tishova, PhD<sup>3</sup>, I.A. Tyuzikov, PhD, Prof.<sup>4</sup>, A.M. Tkachev<sup>5</sup>, I.E. Gordeeva, PhD<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Tkachyev – Yepifanova's Clinic, Moscow

<sup>2</sup> Yepifanov Vertebrology Center, Samara

<sup>3</sup> Multidisciplinary Clinic 'K-Medicine', Moscow

<sup>4</sup> 'Tandem Plus', Medical Center Yaroslavl

<sup>5</sup> Tkachyev Clinic, Volgograd

<sup>6</sup> Volgograd State Medical University

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

*Currently, chronic back pain is an urgent medical and social problem due to its high prevalence in the population and the difficulty of achieving long-term remission, especially complete recovery.*

*In chronic back pain, glucocorticosteroids are often used due to wide range of positive physiological effects, the most pronounced of which is recognized to be the anti-inflammatory effect. However, such therapy is often carried out with tactical errors: with a violation of the doses, duration and schemes of use, in particular, the simultaneous administration of systemic and local glucocorticosteroids, which can become the cause of complications development. In particular, one of the complications mentioned in the literature is local and/or systemic muscle damage (myopathy and sarcopenia). The article presents data on the relationship between the use of glucocorticosteroids and the development of sarcopenia of the paraspinal muscles in patients with back pain.*

**Key words:** glucocorticosteroids, chronic back pain, sarcopenia, myasthenia gravis, systemic therapy, local injections



<sup>1</sup> Новосибирский  
государственный  
педагогический  
университет

<sup>2</sup> ООО «Медицинские  
Системы»,  
Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Институт  
экспериментальной  
медицины,  
Санкт-Петербург

# Молекулярные аспекты механотрансдукции хондроцитов

М.О. Черепанова<sup>1</sup>, Д.С. Дергачев<sup>2</sup>, М.А. Суботялов, д.м.н.<sup>1</sup>, В.Д. Дергачев<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Михаил Альбертович Суботялов, subotyalov@yandex.ru

Для цитирования: Черепанова М.О., Дергачев Д.С., Суботялов М.А., Дергачев В.Д. Молекулярные аспекты механотрансдукции хондроцитов // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 30–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-21-30-33

*Остеоартрит (ОА) – группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение хряща, синовиальной оболочки и субхондральной кости. Одним из важнейших факторов развития ОА признана механическая нагрузка, однако основы ее пагубного влияния на хрящ были раскрыты не так давно и только частично. Установлено, что суставные хондроциты находятся в динамической механической среде. Это сложная комбинация сжатия, сдвига, растяжения, гидростатического давления и осмотического напряжения. Физические стимулы воспринимаются расположенными в клеточной мембране хондроцитов механосенсорами. К таковым, в частности, относят рецепторы факторов роста, Ca<sup>2+</sup>-каналы (коннексин 43 и TRPV4), первичные реснички. Механосенсоры преобразуют внешние сигналы в биохимические, которые затем регулируют экспрессию многих генов, участвующих в патогенезе ОА.*

**Ключевые слова:** *остеоартрит, хрящ, хондроциты, механотрансдукция, матрикс*

## Введение

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом. В основе их развития лежит поражение хряща, синовиальной оболочки и субхондральной кости [1]. Широкое распространение в популяции, а также инвалидизация в исходе болезни делают ОА важной медико-социальной проблемой. Недостаточная эффективность болезнью-модифицирующих препаратов обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенеза и этиологии ОА для разработки новых методов лечения. В настоящее время особое внимание уделяется молекулярным аспектам развития патологии. Так, большое число работ было направлено на выявление способов передачи механических сигналов, поступающих из матрикса на рецепторы хондроцитов и запускающих

множественные внутриклеточные биохимические каскады. Последние вносят весомый вклад в регулирование экспрессии генов, обуславливающих развитие ОА.

## Роль механической нагрузки

Повреждение суставного хряща вследствие избыточной механической нагрузки издавна рассматривалось в качестве очевидного и основного механизма развития ОА [1–4]. В связи с этим ОА долгое время считался болезнью изнашивания, которую невозможно предотвратить. Низкая способность к регенерации объяснялась особенностями ткани гиалинового хряща – скудный клеточный состав, отсутствие собственных сосудов и нервов [5].

Среди факторов механозащиты указываются поврежденный связочно-сухожильный аппарат и мениски, здоровый толстый хрящ, адаптированный



к текущим нагрузкам, сильная мышечная поддержка и неповрежденные походочные рефлексы [3].

Патологические изменения в суставном хряще могут возникать [6]:

- при чрезмерной нагрузке в условиях нормальной физиологии (травма, ожирение, нарушение оси, нестабильность);
- при нормальной нагрузке в случае аномальной физиологии (воспаление, возраст, генетические факторы, иммунный ответ).

Известно, что суставные хондроциты находятся в динамической механической среде. Это сложная комбинация сжатия, сдвига, растяжения, гидростатического давления и осмотического напряжения. Сжатие происходит в результате прямого контакта суставных поверхностей. Напряжение сдвига возникает при давлении синовиальной жидкости вдоль поверхности хряща во время движения. Гидростатическое давление оказывает жидкость, удерживаемая заряженными протеогликанами в хрящевом матриксе. Осмотическое напряжение обусловлено концентрацией растворенных веществ матрикса вокруг хондроцитов. Оно регулируется притоком и оттоком жидкости внутри матрикса во время работы сустава. Растяжение обычно не считается физиологически значимым. Оно возникает при некоторых видах физической активности, таких как гимнастика и йога.

При ОА ответ хондроцитов может изменяться в зависимости от вида нагрузки. Известно, что динамическое сжатие и низкое гидростатическое давление улучшают биосинтез агрекана и коллагена 2-го типа. Однако приложение напряжения сдвига и высокое гидростатическое давление (24 МПа) снижают биосинтез белков матрикса [7].

### Перицеллюлярный матрикс

Суставной хрящ представляет собой сложную ткань, в которой относительно небольшое количество клеток (примерно 5% от объема) встроено в высокоструктурированный внеклеточный матрикс. Матрица разделена на два основных компонента – наиболее удаленный от клеток матрикс, включающий территориальный и внеклеточный (межтерриториальный) матриксы, а также перицеллюлярный матрикс. Внеклеточный матрикс богат фибриллярным коллагеном 2-го типа, хондроитинсульфатом, агреканом и организован таким образом, чтобы защищать ткань от механической нагрузки [8].

Непосредственно окружающий клетки перицеллюлярный матрикс отличается от внеклеточного матрикса наличием коллагена 6-го типа, фибронектина 1 и протеогликанов перлекана и бигликана. Несмотря на то что перицеллюлярный матрикс был открыт почти сто лет назад, его роль все еще исследуется. В подтверждение ранних гипотез его функции появляется все больше данных. Установлено, что перицеллюлярный матрикс преобразует биохимические и биомеханические

сигналы, воспринимаемые хондроцитами [9–10]. Вероятно, эта область может служить датчиком, или фильтром, как для биомеханических, так и для биохимических сигналов, направленных на хондроциты [10].

### Транскрипционные изменения

Механотрансдукция хондроцитов проявляется в способности преобразовывать биофизические сигналы из окружающего матрикса во внутриклеточные. В ответ на механическое напряжение, приложенное к хрящу, происходит деформация перицеллюлярного матрикса. Ряд молекул, расположенных в перицеллюлярном матриксе (белки матрикса, факторы роста и т.д.), высвобождаются и устремляются к рецепторам хондроцитов. На последующих стадиях сенсоры и рецепторы на мембранах клеток способствуют преобразованию физического стимула в биохимические сигналы. Речь, в частности, идет о метаболических изменениях, воспалительных реакциях и фосфорилировании белков.

Активированные молекулы (транскрипционные факторы) перемещаются в ядро и влияют на процессы транскрипции. Транслируемые в результате белки (протеазы) могут выступать в роли эффекторов и нацеливаться на матрикс, повреждая или разрушая его. В то же время секретлируемые молекулы (факторы роста, интерлейкины и др.) способны влиять на рецепторы хондроцитов, образуя петли положительной обратной связи и поддерживая персистирующее воспаление [11].

Механические силы управляют многими клеточными процессами, включая пролиферацию, дифференцировку и экспрессию генов во взрослых дифференцированных клетках и в стволовых клетках [12].

НТРА1 – секреторный фермент, относящийся к семейству сериновых протеаз. Он разрушает такие элементы матрикса, как агрекан, декорин, бигликан, фибромодулин и фибронектин. Экспрессия НТРА1 в суставных хрящах оказалась повышенной у мышей с хирургически индуцированным ОА. Это позволило предположить, что механическое напряжение, вызванное либо нормальной нагрузкой на дефектный матрикс, либо аномальным механическим воздействием на нормальный сустав, увеличивает синтез НТРА1 в хондроцитах, который затем разрушает перицеллюлярный матрикс [13].

### Лиганд-рецепторное взаимодействие

Одним из возможных путей механотрансдукции хондроцитов является нарушение взаимодействия биологически активных молекул с рецепторами хондроцитов в перицеллюлярном матриксе. Это происходит вследствие механической нагрузки через изменение объема перицеллюлярного матрикса, его структуры и химического состава, осмотической среды и потоков жидкости. Помимо этого перицел-



люлярный матрикс может регулировать связывание лигандов клеточного матрикса, секвестрацию факторов роста и ферментов, их транспорт, сборку и активацию, управляя таким образом обновлением матрикса в хряще [10].

Так, фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) реализует в матрице динамическую транслокацию за счет взаимодействия с гепаринсульфатом. Биодоступность лиганда в этом случае может контролироваться не только общим количеством в пуле, но и концентрацией свободного лиганда, определяемой изменением объема внеклеточного матрикса [8, 14].

Уменьшение объема перицеллюлярного матрикса может происходить за счет прямого сжатия ткани при нагрузке или изменений объема клетки, происходящих в результате осмотического потока [8].

Считается, что в состоянии покоя FGF-2 удерживается от поверхности клетки, что не позволяет ему передавать сигналы через свой рецептор. Однако при стрессовой нагрузке деформация матрикса представляет HS-связанный FGF-2 с его рецептором на клеточной мембране, что приводит к передаче сигнала за счет активации внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) [11].

Хондроциты также могут отвечать на механические стимулы изменением экспрессии различных рецепторов на своей поверхности. Многие из этих рецепторов расположены на специальной механочувствительной органелле – первичной ресничке.

### Изменение экспрессии рецепторов хондроцитов

Первичная ресничка – органелла цитоскелета, которая выступает с поверхности клетки во внеклеточную среду. Она является важным механотрансдуктором в нескольких типах клеток [10].

В настоящее время первичная ресничка признана потенциальным механотрансдуктором хондроцитов из-за способности взаимодействовать с матриксными белками, такими как коллаген 2-го и 6-го типов, через рецепторы интегринов и хондроитинсульфат протеогликанов.

Наличие первичных ресничек в хондроцитах ростовой пластинки крайне важно для нормального остеогенеза. Как у животных, так и у людей с мутациями в цилиарных генах часто отмечаются дефекты и аномалии развития скелета. Однако хондроциты в зрелом суставном хряще отличаются от таковых в ростовых пластинках. Так, они не подвергаются терминальной дифференцировке и остаются в постмитотическом состоянии [15].

Через первичную ресничку механический сигнал преобразуется в биохимические сигналы, включая такие пути, как Akt, PKA, FAK, ERK и MAPK [12].

Недавно были исследованы первичные реснички на хондроцитах суставов крупного рогатого скота при прогрессировании ОА [15]. Они присутствовали на всех стадиях ОА. Однако доля реснитчатых клеток

по мере прогрессирования заболевания увеличивалась почти вдвое.

На первичных ресничках экспрессируются несколько предполагаемых механосенсоров, включая коннексин 43 и ванилоидный рецептор (TRPV4).

Полуканалы коннексина 43 функционируют как механочувствительные каналы высвобождения аденозинтрифосфата во внеклеточную среду. Внеклеточный аденозинтрифосфат и его производные могут связываться с пуриновыми рецепторами хондроцитов, инициируя запуск биохимических каскадов с участием внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Он является наиболее универсальным внутриклеточным мессенджером, контролирующим широкий спектр клеточных реакций и адаптивных ответов.

Таким образом, первичная ресничка хондроцитов может участвовать в механочувствительной пуринергической передаче сигналов  $Ca^{2+}$  посредством селективной экспрессии коннексина [16].

TRPV4 представляет собой мембранный неселективный катионный канал, способный регулировать приток  $Ca^{2+}$ , преобразуя температурные, механические, химические и другие стимулы во внутриклеточные сигналы. После открытия TRPV4 в костях, хрящах и синовиальной оболочке была подтверждена его роль в качестве рецептора, связанного с механическим стрессом при ОА. В недавно проведенном исследовании обнаружено, что чрезмерный механический стресс увеличивал экспрессию TRPV4 на мембранах хондроцитов, что способствовало чрезмерному притоку  $Ca^{2+}$  и инициированию апоптоза [17]. Снижение уровня TRPV4 или ингибирование его активности защищает хрящ от дегенерации.

### Заключение

Механические нагрузки оказывают влияние на состояние и целостность хряща. В зависимости от характера и силы воздействия эффект может быть как хондропротективный, так и патогенный. В ответ на физические стимулы происходят активация синтеза эффекторных молекул (протеаз), изменение биодоступности лигандов перицеллюлярного матрикса для рецепторов и уровня экспрессии ионных каналов.

Внутриклеточные биохимические сигналы, активируемые различными путями механотрансдукции, образуют сложную сеть, что затрудняет поиск инициирующего события или критического фактора, определяющего потерю механозащитных свойств хряща.

Исследование биофизических основ патогенеза ОА, которые требуют глубокого понимания механотрансдукции суставного хряща на клеточном уровне, продолжается.

Открытие новых мишеней может помочь в профилактике, ранней диагностике и лечении ОА. ☺

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*



## Литература

1. Сертакова А.В., Зверева К.П., Зоткин В.В. и др. Проблема остеоартроза (ОА) коленного сустава у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: вопросы этиологии и патогенеза (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2020. Т. 26. № 1. С. 129–136.
2. Головач И.Ю. Метаболический фенотип остеоартрита: двойная роль ожирения // Травма. 2017. Т. 18. № 5. С. 87–93.
3. Vincent T.L. Mechanoflammation in osteoarthritis pathogenesis // Semin. Arthritis Rheum. 2019. Vol. 49. № 3S. P. S36–S38.
4. Дедух Н.В. Артроз // Боль. Суставы. Позвоночник. 2012. № 6 (2). С. 37–41.
5. Гладкова Е.В., Ромакина Н.А., Бабушкина И.В. и др. Роль нарушений ремоделирования гиалинового хряща в патогенезе ранних стадий остеоартроза коленных суставов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 1. С. 46–49.
6. Головач И.Ю., Зазирный И.М., Семенов И.П. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания // Травма. 2016. Т. 17. № 1. С. 99–105.
7. Chen C., Tambe D.T., Deng L., Yang L. Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2013. Vol. 305. № 12. P. C1202–1208.
8. Vincent T.L. Targeting mechanotransduction pathways in osteoarthritis: a focus on the pericellular matrix // Curr. Opin. Pharmacol. 2013. Vol. 13. № 3. P. 449–454.
9. Wilusz R.E., Sanchez-Adams J., Guilak F. The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage // Matrix Biol. 2014. Vol. 39. P. 25–32.
10. Guilak F., Nims R.J., Dicks A. et al. Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix // Matrix Biol. 2018. Vol. 71–72. P. 40–50.
11. Zhao Z., Li Y., Wang M. et al. Mechanotransduction pathways in the regulation of cartilage chondrocyte homeostasis // J. Cell. Mol. Med. 2020. Vol. 24. № 10. P. 5408–5419.
12. Muhammad H., Rais Y., Miosge N., Ornan E.M. The primary cilium as a dual sensor of mechanochemical signals in chondrocytes // Cell. Mol. Life Sci. 2012. Vol. 69. № 13. P. 2101–2107.
13. Polur I., Lee P.L., Servais J.M. et al. Role of HTRA1, a serine protease, in the progression of articular cartilage degeneration // Histol. Histopathol. 2010. Vol. 25. № 5. P. 599–608.
14. Duchesne L., Oteau V., Bearon R.N. et al. Transport of fibroblast growth factor 2 in the pericellular matrix is controlled by the spatial distribution of its binding sites in heparan sulfate // PLoS Biol. 2012. Vol. 10. № 7. P. e1001361.
15. McGlashan S.R., Cluett E.C., Jensen C.G., Poole C.A. Primary cilia in osteoarthritic chondrocytes: from chondrons to clusters // Dev. Dyn. 2008. Vol. 237. № 8. P. 2013–2020.
16. Knight M.M., McGlashan S.R., Garcia M. et al. Articular chondrocytes express connexin 43 hemichannels and P2 receptors – a putative mechanoreceptor complex involving the primary cilium? // J. Anat. 2009. Vol. 214. № 2. P. 275–283.
17. Xu B., Xing R., Huang Z. et al. Excessive mechanical stress induces chondrocyte apoptosis through TRPV4 in an anterior cruciate ligament-transected rat osteoarthritis model // Life Sci. 2019. Vol. 228. P. 158–166.

### Molecular Aspects of Chondrocyte Mechanotransduction

M.O. Cherepanova<sup>1</sup>, D.S. Dergachev<sup>2</sup>, M.A. Subotyalov, MD, PhD<sup>1</sup>, V.D. Dergachev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Pedagogical University

<sup>2</sup> GM Meditsinskie Sistemy Ltd., St. Petersburg

<sup>3</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

Contact person: Mikhail A. Subotyalov, subotyalov@yandex.ru

Osteoarthritis (OA) is a heterogeneous group of diseases of various etiologies, which are based on damage to the cartilage, synovial membrane and subchondral bone. To date, there is no effective long-term treatment for OA. Mechanical load has always been an important factor in the development of OA, but the materialistic foundations of the harmful effects of abnormal loads on cartilage were revealed not so long ago. Articular chondrocytes are located in a dynamic mechanical environment, which is a complex combination of compression, shear, stretching, hydrostatic pressure, and osmotic stress. Physical stimuli are perceived by mechanosensors located in the cell membrane of chondrocytes, including growth factor receptors, Ca<sup>2+</sup> channels (connexin 43 and TRPV4), primary cilia, and others. Mechanosensors convert external signals into biochemical signals, which then regulate the expression of many genes in response to mechanical loads.

**Key words:** osteoarthritis, cartilage, chondrocytes, mechanotransduction, matrix



<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

# Возможности уратснижающей терапии у пациентов с подагрой и сниженной функцией почек

И.С. Дыдыкина, к.м.н.<sup>1</sup>, Е.В. Арутюнова<sup>2</sup>, П.С. Коваленко, к.м.н.<sup>1</sup>, К.М. Михайлов<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, [dydykina\\_is@mail.ru](mailto:dydykina_is@mail.ru)

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Михайлов К.М. Возможности уратснижающей терапии у пациентов с подагрой и сниженной функцией почек // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 34–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-21-34-39

*Подагра – хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание суставов, в основе которого лежит нарушение обмена мочевой кислоты. Данная патология часто сочетается с заболеваниями почек. Подагра и гиперурикемия рассматриваются как независимые нефротоксические факторы. Получены доказательства, что уратснижающая терапия при подагре способна нивелировать негативное воздействие мочевой кислоты, предотвращать развитие и замедлять прогрессирование хронической болезни почек. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о тактике ведения пациентов, страдающих подагрой и имеющих сниженную функцию почек. Вызывают определенные сложности как выбор конкретного уратснижающего препарата и оптимального режима его дозирования, так и определение цели и методов оценки эффективности терапии.*

*В статье особое внимание уделено современному уратснижающему препарату фебуксостату, механизм действия которого связан с селективным ингибированием ксантинооксидазы/ксантиндегидрогеназы. Прием препарата сопровождается выраженным, достаточно быстрым, дозозависимым снижением мочевой кислоты в сыворотке крови, улучшением общего самочувствия пациентов, уменьшением частоты обострений и приступов подагры, количества и размеров тофусов.*

**Ключевые слова:** подагра, хроническая болезнь почек, фебуксостат, аллопуринол

**П**одагра – наиболее часто встречающееся заболевание взрослых, сопровождающееся воспалительным хроническим артритом. При этом распространенность патологии продолжает увеличиваться, о чем свидетельствуют данные последних десятилетий. Заболевание характеризуется отложением в различных тканях, прежде всего суставов, кристаллов моноурата натрия, формированием тофусов

и проявляется рецидивирующими приступами артрита, острой интенсивной суставной болью, затрудняющей функционирование пораженного сустава, локальной гипертермией, нередко лихорадкой. Приступы подагры могут возникать через непредсказуемые промежутки времени. Подагра негативно влияет на качество жизни пациентов, что связано не только с выраженным болевым синдромом во время приступов, но и по-



ражением других органов и систем – в первую очередь сердечно-сосудистой и выделительной. Пациенты с подагрой, как правило, имеют несколько сопутствующих или коморбидных заболеваний, среди которых наиболее часто встречаются метаболический синдром и хроническая болезнь почек, которые в свою очередь определяют тяжесть течения подагры и ограничения при выборе лечения [1, 2].

Ключевым в развитии подагры фактором считается повышение уровня мочевой кислоты (МК) в крови. Пороговым уровнем гиперурикемии, согласно отечественным клиническим рекомендациям по лечению подагры, является 420 мкмоль/л. Необходимо иметь в виду, что формирование уратных кристаллов возможно и при более низких показателях гиперурикемии [3].

Гиперурикемия усугубляет течение сопутствующих и коморбидных заболеваний, является причиной поражения внутренних органов и развития осложнений.

На протяжении многих лет объектом пристального внимания было поражение почек при подагре. Известно, что МК оказывает аутокринное, паракринное и эндокринное воздействие.

Патогенез подагры и функциональное состояние почек тесно взаимосвязаны. Выделение уратов из организма на две трети обеспечивается именно почками, поэтому нарушение их функции приводит к гиперурикемии и ухудшению течения подагры [4]. В то же время накапливаются данные о том, что даже асимптомная гиперурикемия обуславливает ренальное повреждение. Так, М. Mazzali и соавт. изучили влияние повышенного уровня МК в крови на артериальное давление и морфологию почек у крыс. Через три недели у крыс с индуцированной гиперурикемией отмечалась гипертензия – при повышении уровня МК на каждые 0,03 ммоль/л артериальное давление увеличивалось на 10 мм рт. ст. В отличие от основной группы в группе контроля не зафиксировано значимых изменений артериального давления ( $p < 0,05$ ). Морфологическое исследование почек крыс не показало отложения кристаллов уратов. Однако при иммуногистохимическом окрашивании выявлен ишемический тип ренального повреждения с макрофагальной инфильтрацией и депозитами коллагена. Аналогичные находки обнаруживали и в аутопсийных материалах пациентов с подагрой, причем картина интерстициального воспаления, фиброза и тубулярной атрофии наблюдалась независимо от наличия отложения кристаллов МК [5]. Предполагается, что подобные изменения опосредованы стимулирующим воздействием гиперурикемии на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и ингибированием нейрональной NO-синтазы [6]. В экспериментах с использованием культуры мышинных мезангиальных кле-

ток продемонстрировано, что МК индуцирует пролиферацию этих клеток, что, по-видимому, связано с активацией простагландин Е-синтазы и NADPH-оксидазы и, следовательно, увеличением синтеза простагландина  $E_2$ , а также активных форм кислорода [7, 8].

Кроме того, ураты обладают прямым провоспалительным эффектом. Они увеличивают экспрессию в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов таких цитокинов и хемокинов, как С-реактивный белок, интерлейкины 6 и 8, моноцитарный хемотаксический фактор 1. В урат-индуцированных воспалительных процессах, происходящих в эндотелии и интимае сосудов, задействованы сигнальные пути MAPK, NF- $\kappa$ B, TLR2 и TLR4 [5]. Получены также данные о снижении пролиферации и увеличении макрофагальной адгезии при воздействии МК на клетки эндотелия *in vitro* за счет увеличения экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 [9–11].

Как было отмечено ранее, подагра ассоциирована с риском формирования уратных камней. По данным нескольких когортных исследований и метаанализов, нефролитиаз у больных подагрой встречается в два раза чаще, чем в контроле [12–15]. Это объясняется повышенным уровнем моноурата натрия в сыворотке крови и его выделением с мочой, а также сниженным рН мочи, что усиливает отложение кристаллов МК [16, 17]. Мочекаменная болезнь в свою очередь способствует развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [18].

Приведенные выше данные свидетельствуют о значительном негативном влиянии гиперурикемии на состояние почек и подтверждены результатами многочисленных исследований. Так, в национальное британское когортное исследование было включено 68 897 пациентов с подагрой и 554 964 без подагры. Распространенность тяжелой ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 10$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> либо удвоение уровня креатинина относительно исходного) при подагре была повышена более чем в два раза (8,54 и 4,08 на 1000 пациенто-лет в группе с подагрой и группе сравнения) [19]. Аналогичная работа, построенная по принципу «случай – контроль» и включавшая 41 446 пациентов с подагрой и столько же без подагры, также продемонстрировала более частое развитие ХБП третьей стадии и более у первых (28,6 и 15,8 на 10 тыс. пациенто-лет в группе с подагрой и группе контроля) [20]. Даже в отсутствие подагры риск развития ХБП повышался в два раза при умеренной (7,0–8,9 мг/дл) и в три раза при значительной ( $\geq 9,0$  мг/дл) гиперурикемии, что было показано в австрийском исследовании с участием 21 475 здоровых испытуемых [21].

Профилактическое снижение «неподагрической» гиперурикемии остается предметом споров



и на данный момент либо не рекомендуется [3, 22, 23], либо ограничивается нефармакологическими вмешательствами (диета, физические упражнения) [24, 25]. При этом необходимость контроля уровня МК у пациентов с подагрой не вызывает ни у кого сомнений.

Основной целью лечения подагры является достижение и длительное поддержание целевого уровня МК путем назначения уратснижающих препаратов. Американская коллегия ревматологов настоятельно рекомендует назначать уратснижающую терапию при наличии одного тофуса и более, радиографических признаков повреждения суставов подагрического генеза или более двух приступов подагры в год, причем у пациентов моложе 40 лет, пациентов с сопутствующими и коморбидными заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек) или с очень высоким уровнем МК ( $> 480$  ммоль/л) уратснижающая терапия должна проводиться сразу после постановки диагноза «подагра» [22]. Эксперты Европейской антиревматической лиги отмечают, что уратснижающие препараты показаны всем пациентам с повторяющимися приступами подагры, тофусами, уратной артропатией или мочекаменной болезнью [26]. Уратснижающая терапия в Российской Федерации назначается в соответствии с национальными рекомендациями, разработанными экспертами Ассоциации ревматологов России, согласно которым препаратом выбора является аллопуринол, в случае его неэффективности и/или развития неблагоприятных реакций следует использовать фебуксостат [3]. Титрация доз обоих препаратов проводится до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови.

Аллопуринол и фебуксостат снижают уровень МК за счет уменьшения ее образования.

Оба препарата относятся к группе ингибиторов ксантиноксидазы.

Ксантиноксидаза – фермент, катализирующий превращение пуринового метаболита гипоксантина в ксантин, а затем в МК. В процессе этих реакций в качестве побочных продуктов образуются активные формы кислорода, такие как пероксид водорода и супероксидный радикал [27]. Примечательно, что аллопуринол способен ингибировать лишь восстановленную изоформу ксантиноксидазы, тогда как фебуксостат действует на восстановленную и окисленную формы, что приводит к более эффективному снижению синтеза активных форм кислорода [25].

Аллопуринол является хорошо изученным и длительно применяемым средством, поэтому рекомендован в качестве первой линии терапии [3, 22, 26]. Тем не менее он обладает рядом недостатков. Так, при назначении стандартной дозы препарата 300 мг/сут целевой уровень МК

не достигается у 30–50% пациентов. В то же время в связи с тем, что аллопуринол метаболизируется в основном в мочевыделительной системе, для пациентов с нарушением функции почек показана коррекция дозы в зависимости от СКФ, и зачастую необходимая для достижения терапевтического эффекта концентрация препарата не достигается [26, 28, 29]. Фебуксостат выводится преимущественно через печень. Коррекции его дозы не требуется ни при сниженной СКФ, ни при наличии печеночной патологии [29, 30].

При приеме аллопуринола возможно развитие нежелательных эффектов, как несерьезных, не угрожающих жизни (тошнота, диарея, кожная сыпь), так и жизнеугрожающих (синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), причем риск подобных явлений выше у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [31, 32]. Кроме того, описаны случаи резистентности к аллопуринолу, не связанные с недостаточной дозой препарата или низкой приверженностью лечению [33, 34]. Поскольку фебуксостат обладает отличной от аллопуринола химической структурой и принадлежит к другой группе веществ, развитие кросс-реактивности между двумя препаратами сомнительно, и фебуксостат может использоваться в качестве терапии второй линии при невозможности приема аллопуринола или его неэффективности. Получены данные, что фебуксостат по сравнению с аллопуринолом реже вызывает побочные эффекты [35, 36].

Результаты крупных исследований и метаанализов свидетельствуют, что фебуксостат обладает сопоставимой или большей эффективностью, чем аллопуринол. Так, в 52-недельном двойном слепом исследовании FACT сравнивали группы пациентов, ежедневно получавших 80 мг фебуксостата ( $n = 256$ ), 120 мг фебуксостата ( $n = 251$ ) и 300 мг аллопуринола ( $n = 253$ ). Целевое значение уровня МК 360 ммоль/л было достигнуто у 53% в группе фебуксостата 80 мг, у 62% в группе фебуксостата 120 мг и лишь у 21% в группе аллопуринола 300 мг ( $p < 0,001$  при сравнении групп фебуксостата с группой аллопуринола) [37]. В более крупном, но менее длительном исследовании APEx 1072 пациента с подагрой и гиперурикемией (МК  $\geq 8$  мг/дл) ежедневно в течение 28 недель принимали аллопуринол (300 мг при уровне креатинина крови  $\leq 1,5$  мг/дл или 100 мг при уровне креатинина 1,5–2,0 мг/дл), либо фебуксостат (80, 120 или 240 мг независимо от ренальной функции), либо плацебо. Значительно большее число больных достигли целевого значения МК ( $< 6,0$  мг/дл) в группах фебуксостата. Среди пациентов с нормальным значением креатинина, принимавших фебуксостат в дозе 80 мг, целевого уровня достигли 48%, фебуксостат



120 мг – 65%, фебуксостат 240 мг – 69%, аллопуринол 300 мг – 22%, плацебо – 0% ( $p \leq 0,05$ ). Для лиц со сниженной функцией почек аналогичный показатель составил 44, 45, 60, 0 и 0% соответственно ( $p < 0,05$ ) [38]. Исследование CONFIRMS, включавшее 2269 пациентов с нормальной (СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренно сниженной (СКФ – 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и значительно сниженной (СКФ – 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) почечной функцией, показало большую эффективность фебуксостата в дозе 80 мг, чем фебуксостата в дозе 40 мг и аллопуринола в дозе 300 мг (200 мг при значительно сниженной СКФ) [39]. Эти данные согласуются с результатами других рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов, часть из которых также свидетельствует о возможном ренопротективном действии фебуксостата (увеличение СКФ, снижение альбуминурии) [40–42].

В недавно опубликованном проспективном когортном исследовании с участием пациентов с ХБП третьей – пятой стадий оценивалась эффективность уратснижающей терапии. Критерием эффективности было достижение уровня МК  $< 360$  мкмоль/л. Кроме того, в исследовании оценивалась функция почек. 112 пациентов с подагрой получали фебуксостат, 96 – аллопуринол. Целевой уровень МК через шесть месяцев был достигнут у 96,4% в группе фебуксостата и 37,5% в группе аллопуринола. При этом СКФ увеличилась с 28,45 до 30,65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе фебуксостата и снизилась с 28,06 до 24,39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе аллопуринола. Линейный регрессионный анализ показал, что снижение уровня МК было в значительной степени связано с увеличением СКФ и снижением протеинурии [43].

Назначение фебуксостата не требует коррекции дозы даже у пациентов с выраженным нарушением функции почек, ХБП третьей стадии и более, так же как у пациентов с нормальным клиренсом креатинина. Оптимальная стартовая доза – 80 мг/сут. В случае недостижения целевого уровня МК в среднем через две недели дозу препарата целесообразно увеличить до максимальной – 120 мг/сут. Как и с аллопуринолом, вся суточная доза фебуксостата назначается одновременно.

Применение фебуксостата у пациентов с СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> пока ограничено

в силу недостаточной изученности эффекта препарата в данной когорте.

Фебуксостат не уступает аллопуринолу и в способности предотвращать сердечно-сосудистые события, такие как инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт и сердечно-сосудистая смерть, что было установлено в проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 6128 пациентов с подагрой, 2046 из которых имели отягощенный сердечно-сосудистый анамнез [44].

В России фебуксостат представлен четырьмя торговыми марками, среди которых за рубежом, а также в России наиболее длительно применяется Аденоурик (компания «Берлин-Хеми/А. Менарини», Германия).

Таким образом, в настоящее время основными препаратами для лечения подагры являются ингибиторы ксантиноксидазы. Достаточно давно известно, что они могут оказывать положительное влияние на функцию почек, что непосредственно связано со снижением сыровоточного уровня МК. Накапливаются данные и о других, опосредованных механизмах нефропротективного эффекта, которые включают снижение оксидативного стресса, уменьшение воспаления, профилактику гломерулярной гипертензии и утолщения стенок артериол.

Фебуксостат, действие которого связано с селективным ингибированием ксантиноксидазы/ксантиндегидрогеназы, представляется наиболее перспективным средством с доказанной эффективностью, играющим критически важную роль в уратснижающей терапии подагры, особенно когда дальнейшее применение аллопуринола невозможно. Прием препарата сопровождается выраженным, достаточно быстрым, дозозависимым снижением уровня мочевой кислоты в сыровотке крови, улучшением общего самочувствия пациентов, снижением частоты обострений и приступов подагры, уменьшением количества и размеров тофусов.

Дополнительные исследования свойств препарата могут открыть новые возможности для его использования, например у пациентов с тяжелым течением ХБП, значительным снижением СКФ ( $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или асимптомной гиперурикемией. 🍷

## Литература

1. Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра и синдром инсулинорезистентности // РМЖ. 2003. Т. 11. № 23. С. 12–20.
2. Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии // Современная ревматология. 2018. Т. 12. № 1. С. 60–65.
3. Подагра. Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России. М., 2018.
4. Vargas-Santos A.B., Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD // Am. J. Kidney Dis. 2017. Vol. 70. № 3. P. 422–439.



5. Jung S.W., Kim S.M., Kim Y.G. et al. Uric acid and inflammation in kidney disease // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2020. Vol. 318. № 6. P. F1327–F1340.
6. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.-G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. № 5. P. 1101–1106.
7. Li S., Sun Z., Zhang Y. et al. COX-2/mPGES-1/PGE2 cascade activation mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. № 6. P. 10185–10198.
8. Zhuang Y., Feng Q., Ding G. et al. Activation of ERK1/2 by NADPH oxidase-originated reactive oxygen species mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014. Vol. 307. № 4. P. F396–F406.
9. Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 12. P. 3553–3562.
10. Liang W.Y., Zhu X.Y., Zhang J.W. et al. Uric acid promotes chemokine and adhesion molecule production in vascular endothelium via nuclear factor-kappa B signaling // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 25. № 2. P. 187–194.
11. Cai W., Duan X.M., Liu Y. et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by activating the HMGB1/RAGE signaling pathway // *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. ID 4391920.
12. Kramer H.J., Choi H.K., Atkinson K. The association between gout and nephrolithiasis in men: the Health Professionals' Follow-Up Study // *Kidney International*. 2003. Vol. 64. № 3. P. 1022–1026.
13. Hoff L.S., Goldenstein-Schainberg C., Fuller R. Nephrolithiasis in gout: prevalence and characteristics of Brazilian patients // *Adv. Rheumatol.* 2019. Vol. 60. № 1. P. 2.
14. Shekarriz B., Stoller M.L. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies // *J. Urol.* 2002. Vol. 168. № 4. Pt. 1. P. 1307–1314.
15. Marchini G.S., Sarkissian C., Tian D. et al. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study // *J. Urol.* 2013. Vol. 189. № 4. P. 1334–1339.
16. Yü T., Gutman A.B. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors // *Ann. Intern. Med.* 1967. Vol. 67. № 6. P. 1133–1148.
17. Ferraro P.M., Curhan G.C. Serum uric acid and risk of kidney stones // *Am. J. Kidney Dis.* 2017. Vol. 70. № 2. P. 158–159.
18. Keddiss M.T., Rule A.D. Nephrolithiasis and loss of kidney function // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 390–396.
19. Stack A.G., Johnson M.E., Blak B. et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. № 8. P. e031550.
20. Roughley M., Sultan A.A., Clarson L. et al. Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study // *Arthritis Res. Ther.* 2018. Vol. 20. № 1. P. 243.
21. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 12. P. 2407–2413.
22. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2020. Vol. 72. № 6. P. 744–760.
23. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal // *Eur. J. Intern. Med.* 2020. Vol. 74. P. 8–17.
24. Valsaraj R., Singh A.K., Gangopadhyay K.K. et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14. № 2. P. 93–100.
25. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M. et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014. Vol. 10. № 11. P. 654–661.
26. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 1. P. 29–42.
27. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine Oxidoreductase-derived reactive species: physiological and pathological effects // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. Vol. 2016. ID 3527579.
28. El-Zawawy H., Mandell B.F. Managing gout: how is it different in patients with chronic kidney disease? // *Cleve. Clin. J. Med.* 2010. Vol. 77. № 12. P. 919–928.
29. Chen L.X., Schumacher H.R.Jr. Febuxostat treatment for gout: what the clinician needs to know // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2009. Vol. 1. № 2. P. 67–69.
30. Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике // *Современная ревматология*. 2017. Т. 11. № 4. С. 83–88.
31. Ramasamy S.N., Korb-Wells C.S., Kannangara D.R. et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012 // *Drug Saf.* 2013. Vol. 36. № 10. P. 953–980.



32. Yang C.Y., Chen C.H., Deng S.T. et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: a nationwide population-based study in Taiwan // JAMA Intern. Med. 2015. Vol. 175. № 9. P. 1550–1557.
33. Uh M., Reid G. Febuxostat efficacy in allopurinol-resistant tophaceous gout // J. Clin. Rheumatol. 2011. Vol. 17. № 4. P. 204–206.
34. Gibson T., Simmonds H.A., Rodgers A.V. et al. Gout with apparent resistance to allopurinol // Ann. Rheum. Dis. 1983. Vol. 42. Suppl. 1. P. 93–94.
35. Li S., Yang H., Guo Y. et al. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 33082.
36. Tayar J.H., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Febuxostat for treating chronic gout // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 11. № 11. CD008653.
37. Becker M.A., Schumacher H.R.Jr., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 23. P. 2450–2461.
38. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
39. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial // Arthritis Res. Ther. 2010. Vol. 12. № 2. P. R63.
40. Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A. et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout // J. Rheumatol. 2009. Vol. 36. № 6. P. 1273–1282.
41. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C. et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2019. Vol. 98. № 29. P. e16311.
42. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S. et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis // Kidney Res. Clin. Pract. 2017. Vol. 36. № 3. P. 274–281.
43. Liu X., Wang H., Ma R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3–5 // Clin. Exp. Nephrol. 2019. Vol. 23. № 3. P. 362–370.
44. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G. et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial // Lancet. 2020. Vol. 396. № 10264. P. 1745–1757.

### Possibilities of Urate-Lowering Therapy in Patients with Gout and Reduced Renal Function

I.S. Dydykina, PhD<sup>1</sup>, Ye.V. Arutyunova<sup>2</sup>, P.S. Kovalenko, PhD<sup>1</sup>, K.M. Mikhaylov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University

Contact person: Irina S. Dydykina, dydykina\_is@mail.ru

*Gout is a chronic inflammatory recurrent disease of the joints, based on a violation of the metabolism of uric acid. This pathology is often combined with kidney diseases. Gout and hyperuricemia are considered as independent nephrotoxic factors. Evidence has been obtained that urate-lowering therapy for gout can neutralize the negative effects of uric acid, prevent the development and slow the progression of chronic kidney disease. However, until now, the question remains open about the tactics of managing patients suffering from gout and having reduced kidney function. There are certain difficulties in choosing both a specific urate-lowering drug and the optimal dosage regimen, determining the aim and methods for evaluating the therapy effectiveness.*

*The article pays special attention to the modern urate-lowering drug named febuxostat, which action mechanism is associated with the selective inhibition of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. The drug taking is accompanied by a pronounced, fairly rapid, dose-dependent decrease in uric acid in the blood serum, the improvement in the general well-being of patients, the decrease in the frequency of exacerbations and attacks of gout, the decrease in the number and size of tofuses.*

**Key words:** gout, chronic kidney disease, febuxostat, allopurinol



# Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19

И.Б. Беляева, д.м.н., проф., В.И. Мазуров, д.м.н., проф., академик РАН,  
Л.Е. Саранцева

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-21-40-46

*В статье представлены результаты научных исследований, посвященных рациональной фармакотерапии коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19. Пандемия накладывает определенные ограничения на применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) коморбидными пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Это связано с риском тромбообразования, поскольку «тромбовоспаление» рассматривается как универсальный механизм развития COVID-19. Особое место в схеме медикаментозного лечения коморбидных пациентов с остеоартритом (ОА) в условиях пандемии занимают симптоматические медленнодействующие препараты (SYSADOA). С учетом особенностей патогенеза COVID-19 в группе SYSADOA предпочтение следует отдавать парентеральным препаратам, не усиливающим протромбогенные свойства крови. У больных ОА с фенотипами, требующими обязательного контроля воспалительного процесса (воспалительный, метаболический и др.), препаратом выбора может быть Алфлутоп, который характеризуется ранним анальгетическим эффектом (на второй неделе терапии), нарастающим эффектом в течение трех месяцев по окончании курсового лечения и длительным периодом последствия – до 4–6 месяцев. Важным практическим преимуществом Алфлутопа, назначаемого коморбидным больным ОА в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, считается отсутствие влияния на параметры гемокоагуляции и снижение потребности в НПВП, вследствие чего уменьшается риск неблагоприятных исходов при COVID-19. Короткий курс применения Алфлутопа (десять внутримышечных инъекций) способствует повышению приверженности терапии пациентов старшей возрастной группы, соблюдающих режим самоизоляции и находящихся в группе повышенного риска инфицирования COVID-19. Представленные данные обосновывают преимущество Алфлутопа перед представителями группы SYSADOA у коморбидных пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника в условиях пандемии COVID-19.*

**Ключевые слова:** заболевания опорно-двигательного аппарата, остеоартрит, новая коронавирусная инфекция, Алфлутоп



## Введение

В условиях пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией, особую группу риска представляют коморбидные пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [1, 2]. Коронавирусная инфекция особенно опасна в отношении декомпенсации имеющихся у таких пациентов хронических заболеваний в случае ее тяжелого течения и развития высокого риска неблагоприятных исходов у пожилых мультиморбидных больных. Ситуация осложняется дефицитом актуальной информации, большим объемом ежедневно публикуемых данных, зачастую противоречивых, и чрезвычайной важностью решения ряда вопросов для клинической практики. В ведущих медицинских журналах, на онлайн-ресурсах и в социальных сетях постоянно размещается множество работ, в основном с описанием клинических случаев и данными наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их метаанализов [3–10]. Вместе с тем однозначные доказательства, что пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата входят в группу повышенного риска развития новой коронавирусной инфекции (НКИ) по сравнению с пациентами с другими нозологиями, отсутствуют [11]. Сложности ведения больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в период пандемии НКИ обусловлены прежде всего ее высокой распространенностью среди лиц старше 65 лет с высокой коморбидностью (артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт, онкологические заболевания, патология почек, гиперхолестеринемия, хроническая обструктивная болезнь легких). Как известно, эти пациенты относятся к самостоятельной группе риска тяжелого течения НКИ [12]. Кроме того, в настоящее время отсутствуют однозначные сведения о влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и медленнодействующих симптом-модифицирующих средств (SYSADOA), применяемых при остеоартрите (ОА), на течение COVID-19 и постковидного синдрома. С клинической точки зрения это понятие достаточно широкое. Постковидный синдром включает в себя различные симптомы и синдромы, которые сохраняются через четыре и более недели после начала COVID-19, не возвращаются к исходному уровню и рассматриваются как долгосрочные последствия заболевания. В связи с этим крайне актуальной остается проблема рациональной фармакотерапии коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата во время пандемии НКИ.

## Особенности фармакотерапии коморбидных пациентов с остеоартритом в условиях пандемии COVID-19

Исходя из современных представлений, ОА рассматривается как заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроповреждениях, гиперактивирующих

адаптивные процессы тканевой репарации, включая провоспалительные реакции иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофитов, в основе которого лежит хроническое низкоинтенсивное воспаление (low-grade inflammation) [13, 14]. По данным эпидемиологических исследований, в России ОА страдают более 14% населения. В последние годы вызванная ОА нетрудоспособность возросла в 3–5 раз. При ОА чаще поражаются коленные, тазобедренные, мелкие суставы кистей и позвоночник. Заболевание представляет важную социально-экономическую проблему из-за стойкой утраты трудоспособности больных и является одной из ведущих причин инвалидизации в мире. В развитии и прогрессировании ОА особая роль отводится системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и сахарный диабет, способным модифицировать естественное течение локальных воспалительных реакций в суставе, обусловленных механическим стрессом [15]. Среди значимых факторов риска развития ОА выделяют наследственную предрасположенность (особенно в случае генерализованного ОА с узелками Гебердена и Бушара), возраст, избыточную массу тела (как правило, страдают наиболее нагружаемые коленные и тазобедренные суставы), конституциональные факторы (женский пол, раса, минеральная плотность костной ткани), аномалии развития костно-мышечной системы (слабость мышц, нарушение оси сустава, дисплазия соединительной ткани, гипермобильность суставов), профессиональные факторы (микротравматизация, вибрация и др.), дисгормональные нарушения (снижение уровня эстрогенов в постменопаузе), заболевания внутренних органов (сахарный диабет и др.). Обычно у больных сочетаются несколько факторов.

В зависимости от преобладающих патогенетических механизмов у конкретных пациентов могут быть выделены различные фенотипы ОА с особенностями течения. При ОА коленных суставов выделяют:

- фенотип минимального поражения суставов с незначительными симптомами и дискомфортом в течение длительного периода;
- фенотип хронической боли;
- фенотип биомеханических нарушений;
- воспалительный фенотип;
- метаболический фенотип;
- фенотип измененного метаболизма кости и хряща.

Причины суставной боли при ОА представлены в табл. 1.

Таблица 1. Причины болевого синдрома при остеоартрите

Анатомическая структура	Симптомы
Кость	Остеит, периостит
Синовиальная оболочка	Синовит
Периартикулярные ткани	Растяжение капсулы сустава, тендинит, бурсит
Мышцы	Миалгия
Центральная нервная система и периферическая нервная система	Нейропатическая боль



Диагноз ОА устанавливают на основании жалоб, анамнеза, данных объективного и инструментально-го исследования суставов (табл. 2).

Целями лечения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата являются снижение выраженности симптомов и замедление прогрессирования болезни, что может улучшить мобильность и качество жизни пациентов [2, 13].

К основным факторам, способствующим прогрессированию данной патологии в условиях пандемии COVID-19, относят ограничение двигательной активности, гиподинамию, снижение мышечного тонуса, саркопению, тревожные и депрессивные расстройства, в том числе коронафобию – новое состояние, которое считается расстройством тревожно-фобического спектра [5, 16]. Следовательно, образовательные программы, психологическая поддержка, стимуляция физической активности (кратковременные, 10–15-минутные, ежедневные прогулки), занятия физкультурой дома, коррекция массы тела, правильное и своевременное применение подручных средств (хождение с тростью, скандинавская ходьба, носные супинаторов, ортезов) являются первостепенными в борьбе с прогрессированием болевого синдрома во время пандемии COVID-19 [17, 18].

Для подавления боли на начальных стадиях ОА традиционно используются анальгетики, в частности Ацетаминофен до 3 г в сутки, который во многих случаях обеспечивает необходимый анальгетический эффект и считается сравнительно безопасным. В настоящее время Ацетаминофен рекомендуется в качестве анальгетического препарата при противопоказаниях к назначению НПВП или слабой боли (по визуальной аналоговой шкале  $\leq 4$  баллов). При сохранении выраженного болевого синдрома на фоне указанного лечения или при невозможности назначения НПВП к схеме терапии добавляют опиоидные анальгетики или антидепрессанты.

НПВП в схеме лечения пациентов с ОА занимают ведущее место, что патогенетически обосновано, поскольку воспалительный процесс служит не только основной причиной развития боли у пациентов с ОА, но и одним из факторов его прогрессирования. Терапевтический эффект НПВП реализуется через подавление активности циклооксигеназы с последующим снижением синтеза провоспалительных простагландинов. Следует

учитывать, что на фоне приема НПВП нередко возникают НПВП-индуцированные гастропатии, проявляющиеся эрозиями (часто множественными) и язвами антрального отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Применение НПВП в большей или меньшей степени может ассоциироваться с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений – инфарктов, инсультов, декомпенсации сердечной недостаточности, обусловленных изменением тромботического статуса, влиянием на функцию почек и артериальное давление. Сочетанный прием НПВП с антикоагулянтами, антиагрегантами и глюкокортикостероидами значительно увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений. Кроме того, НПВП существенно снижают антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов и диуретиков.

Таким образом, значительное количество пациентов с ОА имеют противопоказания или ограничения к назначению НПВП. Пандемия COVID-19 накладывает дополнительные ограничения на использование НПВП. Обсуждается негативное влияние НПВП на риск тромбообразования, поскольку «тромбообразование» рассматривается в качестве универсального механизма развития НКИ и связано с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, индуцирующих повреждение эндотелиальных клеток, тромбоцитов, системы комплемента, и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек [19–25].

В настоящее время данные, которые позволили бы сделать однозначный вывод о значимом риске развития специфических осложнений на фоне применения НПВП при COVID-19, отсутствуют.

В июле 2020 г. был опубликован проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания». В них сформулированы основные положения по ведению больных с ревматическими заболеваниями [26]. В рекомендациях, в частности, сказано, что роль НПВП в увеличении риска осложнений COVID-19 требует дальнейших исследований: возможно применение НПВП в низких дозах (ибупрофен, кетопрофен) или парацетамола в качестве жаропонижающего препарата. Однако при назначении НПВП пациентам с острыми респираторными вирусными инфекциями следует

Таблица 2. Клинико-инструментальная диагностика остеоартрита

Клинические симптомы	Объективные признаки	Рентгенологические признаки
Боль в суставах Усиление боли при физической нагрузке и уменьшение в покое Утренняя скованность (не более 30 минут) Стартовая боль	Боль при пальпации сустава, пассивных и активных движениях Хруст в суставах при движениях Ограничение амплитуды движений суставов Припухлость суставов Деформация/деформация суставов (в том числе наличие узелков Гебердена и Бушара, варусная или вальгусная деформация коленного сустава) Нестабильность суставов Периартикулярная атрофия мышц (в том числе <i>musculus quadriceps</i> при остеоартрите коленного сустава)	Сужение суставной щели Остеофиты Субхондральный склероз



учитывать риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Речь прежде всего идет о пожилых больных с множественными коморбидными состояниями. Необходимо также помнить о способности НПВП и парацетамола маскировать один из главных симптомов COVID-19 – лихорадку, что может повлечь за собой позднюю диагностику заболевания [27]. Иными словами, лицам с ОА рекомендовано воздерживаться от системной терапии НПВП.

Важнейшая задача лечения ОА заключается в предотвращении прогрессирования деструкции хрящевого матрикса, сохранении функциональной активности больных и улучшении качества их жизни. С этой целью применяются препараты базисной терапии – медленнодействующие симптоматические препараты (SYSADOA), стимулирующие синтез хондроцитами сульфатированных и несulfатированных протеогликанов, повышающих резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, снижающих активность матриксных металлопротеиназ в хрящевой ткани и синовиальной жидкости, тормозящих катаболические процессы в хряще, и т.д. Негативного влияния SYSADOA на течение COVID-19 не зафиксировано ни в одном метаанализе. С целью повышения их биодоступности предпочтительны парентеральные формы SYSADOA.

### Преимущество Алфлутопа, назначаемого коморбидным пациентам с заболеваниями суставов и позвоночника в условиях пандемии COVID-19

В России при ОА уже свыше 25 лет широко применяется Алфлутоп (Biotehnos S.A., Румыния) – оригинальный комплексный биологический препарат из четырех видов мелкой морской рыбы, произведенный по стандартам GMP [3, 4]. В его состав входят сульфатированные глюкозаминогликаны, аналогичные мат-

риксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), играющие важную роль в обменных процессах и метаболизме соединительной ткани в целом. Данный препарат назначается пациентам с первичным и вторичным ОА различной локализации, а также с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и патологией мягких тканей. Указанные заболевания часто наблюдаются у лиц пожилого и старческого возраста.

Во многих исследованиях Алфлутоп продемонстрировал структурно- и симптом-модифицирующие эффекты. Препарат ингибирует активность гиалуронидазы и агреканазы, стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и агрекана, оказывает противовоспалительное действие – снижает внеклеточное высвобождение интерлейкина (ИЛ) 6, ингибирует опосредованное ИЛ-8 воспаление, уменьшает внеклеточное высвобождение фактора роста эндотелия сосудов [28, 29].

Механизмы действия Алфлутопа на факторы прогрессирования ОА представлены на рисунке.

В клинических исследованиях (уровень доказательности 1B) продемонстрированы уменьшение боли уже на первой-второй неделе применения Алфлутопа, нарастание эффекта в течение трех месяцев, снижение потребности в НПВП и проявлений их нежелательных эффектов, а также замедление прогрессирования ОА [13, 30].

Данные клинических исследований послужили основанием для включения препарата Алфлутоп в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России по лечению ОА и Консенсус по лечению боли в спине [29].

Алфлутоп вводится внутримышечно по 2 мл через день, курс – десять инъекций или по 1 мл ежедневно, курс – 20 инъекций. Повторные курсы рекомендуются проводить каждые шесть месяцев. Внутрисустав-

#### Факторы прогрессирования ОА

#### Действие Алфлутопа

Разрушение гиалуроновой кислоты и агрекана – деструкция матрикса хряща	ADAMTS (металлопротеиназы)	Алфлутоп ингибирует активность агреканазы на 27% и гиалуронидазы на 83%, замедляя деструкцию хряща
Запускают и поддерживают процесс воспаления: синовит, отек, боль	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8	Алфлутоп уменьшает внеклеточное высвобождение ИЛ-6 на 16% и ИЛ-8 на 45%, устраняя синовит, боль и воспаление
Апоптоз хондроцитов и прямое повреждающее действие на хрящ	NO, ROS (оксид азота (II), реактивные формы кислорода)	Алфлутоп уменьшает внутриклеточный супероксид анион на 31% и пероксид водорода на 50% и связанные с ним окислительный стресс и апоптоз
Разрушение хряща, сужение суставной щели, рост остеофитов	VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)	Алфлутоп ингибирует внеклеточное высвобождение VEGF в 2 раза, замедляя деструкцию хряща и рост остеофитов
Протеогликановая недостаточность матрикса хряща	SOX-9	Алфлутоп увеличивает синтез SOX-9 на 70% (продукцию компонентов внеклеточного матрикса и дифференцировку хондроцитов)

*Механизмы действия Алфлутопа на факторы прогрессирования ОА и/или остеохондроза/боли в спине*



но Алфлутоп вводится по 1–2 мл в каждый сустав через два-три дня, курс – пять-шесть инъекций.

В 2019 г. были опубликованы результаты многоцентрового открытого рандомизированного мониторируемого клинического исследования эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в режиме 2 мл внутримышечно через день в течение 20 дней (№ 10) и стандартном режиме 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней (№ 20) у пациентов с ОА коленных суставов (фаза IV) [30]. Большинство пациентов имели различные сопутствующие заболевания и состояния, чаще артериальную гипертензию, дислипидемию и сахарный диабет 2-го типа.

Пациенты обеих групп получили полный курс терапии. В группе Алфлутопа 1 мл внутримышечно ежедневно длительность приема препарата составила 20 дней инъекций, в группе Алфлутопа 2 мл внутримышечно через день – десять дней инъекций. Общая полученная доза в каждой группе составила 20 мл.

Согласно результатам, назначение Алфлутопа не ухудшило течения таких коморбидных состояний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение. Кроме того, Алфлутоп не влиял на динамику показателей гемокоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновое время), которые в ходе исследования оценивали трижды: на этапе включения в исследование, по окончании курса терапии и через два месяца наблюдения после окончания лечения.

При сравнении показателей физикального осмотра, жизненно важных показателей организма, данных лабораторных анализов крови и мочи, а также электрокардиограммы с исходными уровнями существенных закономерностей в динамике не зафиксировано (табл. 3). Нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом (реакции), и серьезные

нежелательные явления не зарегистрированы. Нежелательные межлекарственные взаимодействия отсутствовали [8]. На основании полученных результатов был сделан вывод о благоприятном профиле безопасности Алфлутопа у коморбидных пациентов. Таким образом, результаты исследования подтвердили целесообразность назначения Алфлутопа коморбидным больным с ОА в условиях пандемии НКИ: препарат не влияет на параметры гемокоагуляции, на фоне его применения снижается потребность в НПВП. Алфлутоп не проявляет протромбогенных эффектов, повышающих риск неблагоприятных исходов при COVID-19.

В настоящее время изучена роль Алфлутопа у пожилых пациентов с ОА в качестве антивозрастной терапии. Установлено, что Алфлутоп не только способствует облегчению болевого синдрома и улучшению состояния хряща при боли в суставах и спине, но и положительно влияет на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме (inflammaging), за счет воздействия на вовлеченные сигнальные пути. Данный препарат также опосредованно может способствовать профилактике некоторых гериаатрических проблем (запор, социальная изоляция, депрессия и др.), а следовательно, считается представителем антивозрастных препаратов (anti-age medicine) [31]. Тот факт, что препарат может применяться короткими курсами (всего десять внутримышечных инъекций), повышает приверженность терапии и представляется важным для пациентов старшей возрастной группы, соблюдающих режим самоизоляции и находящихся в группе повышенного риска инфицирования НКИ.

## Заключение

В период пандемии COVID-19 применение НПВП из группы ингибиторов циклооксигеназ может ассоциироваться с неблагоприятными исходами.

Таблица 3. Данные физикального осмотра и лабораторного исследования

Общее клиническое обследование	Общий анализ крови	Биохимический анализ крови			Коагулограмма	Специальные тесты	Общий анализ мочи		
		электролиты	липидный спектр	функция печени, почек и т.д.					
Масса тела	Эритроциты	Натрий	Общий ХС	Общий белок	АЧТВ	НбА1С	рН		
ЧДД	Гемоглобин	Калий	ХС ЛПВП	Общий билирубин	ПТВ	hsСРБ	Глюкоза		
Пульс и ЧСС	СОЭ	Хлор	ХС ЛПНП	АСТ	МНО	Тест на беременность	Кетоновые тела		
Артериальное давление	Лейкоциты		Триглицериды	АЛТ			Билирубин		
Электрокардиограмма	Тромбоциты			ГГТП				Гемоглобин	
				Мочевина					Нитриты
				Креатинин					
		СКФ							
			Глюкоза						

Примечание. ХС – холестерин, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, НбА1С – гликозилированный гемоглобин, ЧДД – частота дыхательных движений, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ПТВ – протромбиновое время в секундах и процентах, hsСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЧСС – частота сердечных сокращений, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.



В связи с этим особую роль в медикаментозном лечении ОА у коморбидных пациентов играют симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) [32, 33].

С учетом особенностей патогенеза COVID-19 в группе SYSADOA предпочтение следует отдавать парентеральным препаратам, не усиливающим протромбогенные свойства крови. Для лечения больных ОА с фенотипами, требующими обязательного контроля воспалительного процесса, препаратом выбора может быть Алфлутоп, который характеризуется ранним анальгетическим эффектом (на второй неделе терапии), нарастающим эффектом в течение трех месяцев после окончания курса терапии и длительным периодом последействия – до 4–6 месяцев.

Преимущество применения Алфлутопа у коморбидных больных с ОА в условиях пандемии НКИ очевидно: препарат не влияет на параметры гемокоагуляции, на фоне его применения снижается потребность в НПВП. Алфлутоп лишен протромбогенных эффектов, повышающих риск развития неблагоприятных исходов при COVID-19. Кроме того, короткий курс применения (десять внутримышечных инъекций) способствует повышению приверженности терапии пациентов старшей возрастной группы, соблюдающих режим самоизоляции и находящихся в группе повышенного риска инфицирования НКИ.

Представленные данные подтверждают целесообразность применения Алфлутопа коморбидными пациентами с заболеваниями суставов и позвоночника в условиях пандемии COVID-19. ☺

## Литература

1. Bruyère O., Honvo G., Veronesi N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2019. Vol. 49. № 3. P. 337–350.
2. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017.
3. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // *Научно-практическая ревматология.* 2020. № 2. С. 123–132.
4. Castro da Rocha F.A., Melo L.D.P., Berenbaum F. Tackling osteoarthritis during COVID-19 pandemic // *Ann. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 80. № 2. P. 151–153.
5. Ragni E., Mangiavini L., Viganò M. et al. Management of osteoarthritis during the COVID-19 pandemic // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 108. № 4. P. 719–729.
6. Mobasheri A. COVID-19, osteoarthritis and women's health // *Case Rep. Womens Health.* 2020.
7. Endstrasser F., Braito M., Linser M. et al. The negative impact of the COVID-19 lockdown on pain and physical function in patients with end-stage hip or knee osteoarthritis // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2020. Vol. 28. № 8. P. 2435–2443.
8. Robb C.T., Goepf M., Rossi A.G., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 177. № 21. P. 4899–4920.
9. Biswas M., Rahaman S., Biswas T.K. et al. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Intervirology.* 2020.
10. Robba C., Battaglini D., Ball L. et al. Coagulative disorders in critically ill COVID-19 patients with acute distress respiratory syndrome: a critical review // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10. № 1. P. 140.
11. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Алексеева Л.И. Ведение пациентов с заболеваниями скелетно-мышечной системы в период пандемии COVID-19 // *Терапия.* 2021. № 1. С. 68–77.
12. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. № 4. P. e21.
13. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // *Современная ревматология.* 2019. Т. 13. № 2. С. 9–21.
14. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56. № 1. С. 70–81.
15. Чичасова Н.В. Современная терапия остеоартроза. Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные // *Медицинский совет.* 2017. № 17. С. 138–145.
16. Toprak Celenay S., Karaaslan Y., Mete O., Ozer Kaya D. Coronaphobia, musculoskeletal pain, and sleep quality in stay-at home and continued-working persons during the 3-month COVID-19 pandemic lockdown in Turkey // *Chronobiol. Int.* 2020. Vol. 37. № 12. P. 1778–1785.
17. Jakiela J.T., Waugh E.J., White D.K. Walk at least 10 minutes a day for adults with knee osteoarthritis: Recommendation for minimal activity during the COVID-19 pandemic // *J. Rheumatol.* 2020. Vol. 48. № 2. P. 157–159.
18. Karasavvidis T., Hirschmann M.T., Kort N.P. et al. Home-based management of knee osteoarthritis during COVID-19 pandemic: literature review and evidence-based recommendations // *J. Exp. Orthop.* 2020. Vol. 7. № 1. P. 52.
19. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Чурюканов М.В. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики) // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55. № 5. С. 485–492.



20. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19 // BMJ. 2020.
21. Russell B., Moss C., Rigg A., Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? // Ecancermedicalsecience. 2020.
22. Kutti Sridharan G., Kotagiri R., Chandiramani V.H. et al. COVID-19 and avoiding ibuprofen. How good is the evidence? // Am. J. Ther. 2020. Vol. 27. № 4. P. e400–e4024.
23. Moore N., Carleton B., Blin P. et al. Does ibuprofen worsen COVID-19? // Drug Saf. 2020. Vol. 43. № 7. P. 611–614.
24. Jeong H., Lee H., Shin H. et al. Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: a nationwide study // Clin. Infect. Dis. 2020.
25. Lund L., Kristensen K., Reilev M. et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: a Danish nationwide cohort study // PLoS Med. 2020. Vol. 17. № 9. P. e1003308.
26. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания». М., 2021.
27. Bruce E., Barlow-Pay F., Short R. et al. Prior routine use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalised patients with COVID-19 // J. Clin. Med. 2020. Vol. 9. № 8. P. 2586.
28. Карамеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований // Современная ревматология. 2020. Т. 14. № 4. С. 111–124.
29. Консенсус профилактики и лечения боли в спине в различных профессиональных группах. М., 2019.
30. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения // Современная ревматология. 2019. Т. 13. № 3. С. 51–59.
31. Переверзев А.П., Ткачева О.Н., Ермакова Д.В. и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine) // Consilium Medicum. 2019. Т. 21. № 12. С. 81–86.
32. Куксауз И.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А. и др. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 5. С. 15–21.
33. Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение Алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП // Фарматека. 2005. № 20. С. 125–128.

## Rational Pharmacotherapy of Comorbid Patients with Musculoskeletal System Diseases in the Conditions of COVID-19 Pandemic

I.B. Belyaeva, MD, PhD, Prof., V.I. Mazurov, MD, PhD, Prof., Academician of the RASci., L.Ye. Sarantseva  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Irina B. Belyaeva, belib@mail.ru

*COVID-19 pandemic imposes restrictions on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in comorbid patients with cardiovascular system diseases. This is due to the negative impact on the probability of thrombosis, since 'thromboinflammation' is considered as the universal mechanism for the development of COVID-19. A special role in the drug treatment of osteoarthritis (OA) in comorbid patients in this period is played by symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA). Taking into account the peculiarities of the pathogenesis of COVID-19 in the SYSADOA group, preference should be given to parenteral drugs that do not enhance the prothrombotic properties of blood. In patients with OA with phenotypes requiring mandatory control of the inflammatory process (inflammatory, metabolic, etc.), the drug of choice may be Alflutop, characterizing by the early analgesic effect (in the second week of therapy), the increasing effect within three months after the end of the course of therapy and the long period of aftereffect – up to 4–6 months. The important practical advantage for the use of Alflutop in comorbid patients with OA in the conditions of the pandemic of a new coronavirus infection is the absence of its effect on the parameters of hemocoagulation and the decrease in the need for NSAIDs, which reduces the risk of adverse outcomes in COVID-19. The short course of using Alflutop (ten intramuscular injections) helps to increase the adherence to therapy in older patients who observe the self-isolation regime and are at an increased risk of COVID-19 infection. The presented data substantiate the advantage of Alflutop use in the SYSADOA group in comorbid patients with diseases of the joints and spine in the conditions of the COVID-19 pandemic.*

**Key words:** diseases of the musculoskeletal system, osteoarthritis, new coronavirus infection, Alflutop

**25** ЛЕТ **АЛФЛУТОП**  
УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

# КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10<sup>1</sup>



**УМЕНЬШАЕТ** боль уже на второй неделе применения<sup>2</sup>

**ЗАМЕДЛЯЕТ** прогрессирование остеоартрита<sup>3</sup>

**ВОССТАНАВЛИВАЕТ** уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП<sup>4</sup>

1. Инструкция по применению медицинского препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбашиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шарипова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутол у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174-177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74-78.



BIOTENNOS, 115432, Москва,  
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6,  
тел. +7(495)150-24-71

alflutop.ru  
ЗдоровьеСуставов.рф

Р/П N012210/01

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



## РАНВЭК: устремляясь к вершине инноваций в терапии ревматических заболеваний

В Сочи 26 и 27 июня 2021 г. состоялся VII саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний «Лучшие гор могут быть только горы. Устремляясь к вершине инноваций в терапии ревматических заболеваний». Открыли работу саммита президент Ассоциации ревматологов России, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», академик РАН, д.м.н., профессор Евгений Львович НАСОНОВ и заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор, главный ревматолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, первый вице-президент Ассоциации ревматологов России, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда и главный научный консультант ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Вадим Иванович МАЗУРОВ. Академик Е.Л. Насонов сделал краткий экскурс в историю саммита и отметил большую значимость обсуждаемых на нем вопросов. По словам Е.Л. Насонова, данное мероприятие прочно вошло в программу просветительской деятельности Ассоциации ревматологов России.

В рамках первого дня работы саммита рассматривались подходы к терапии ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита с акцентом на применении ингибитора Янус-киназ – упадацитиниба, позволяющего достигать контроля над указанными заболеваниями. Насыщенная научная программа и выступления ведущих зарубежных и российских экспертов привлекли к участию в саммите большое количество специалистов.

### РАНВЭК при ревматоидном артрите: восхождение на Эверест

По словам профессора Эдуардо МАЙСЛЕРА (Буэнос-Айрес, Аргентина), целью лечения ревматоидного артрита (РА) считается достижение полной ремиссии, которая характеризуется отсутствием клинических симптомов, нормализацией качества жизни пациентов и купированием боли. Принципиально важным является вопрос определения критериев ремиссии РА. Проследив эволюцию критериального подхода с применением различных шкал и индексов, в частности DAS, DAS 28, SDAI, CDAI, выступающий отметил возрастающую значимость оценки ремиссии РА по шкале Boolean, рекомендованной экспертами Аме-

риканской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR).

Введение в клиническую практику биологической терапии отчасти повысило вероятность достижения стабильно низкой активности РА у не достигших целей лечения пациентов на фоне применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Необходимость дальнейшего совершенствования терапии РА послужила стимулом для разработки новых таргетных препаратов, получивших название малых молекул и предназначенных для перораль-

ного приема. К таким препаратам относятся ингибиторы Янус-киназ (Janus kinases – JAK).

Профессор Э. Майслер особо отметил наличие селективности у ряда ингибиторов JAK, в частности у упадацитиниба (УПА), что позволяет достигать оптимального соотношения «эффективность/безопасность».

Далее докладчик проанализировал данные исследований, в которых продемонстрирована эффективность УПА в монотерапии или в комбинации с метотрексатом (MT) при РА (SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-BEYOND, SELECT-CHOICE).

В исследовании SELECT-COMPARE показано достоверное преимущество терапии УПА в дозе 15 мг/сут в комбинации с MT перед терапией

<sup>1</sup> Fleischmann R., Pangan A.L., Mysler E. et al. A phase 3, randomized, double-blind study comparing upadacitinib to placebo and to adalimumab, in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate // Arthritis Rheumatol. 2018. Vol. 70. Suppl. 10. Abstr. 890 // <https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-3-randomized-double-blind-study-comparing-upadacitinib-to-placebo-and-to-adalimumab-in-patients-with-active-rheumatoid-arthritis-with-inadequate-response-to-methotrexate/>.

<sup>2</sup> Fleischmann R.M., Bergman M., Tundia N. et al. Patient-reported outcomes of upadacitinib versus adalimumab use in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 26-week analysis of a phase 3 study // ACR. 2019. Abstr. 1375 // <https://acrabstracts.org/abstract/patient-reported-outcomes-of-upadacitinib-versus-adalimumab-use-in-patients-with-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis-and-an-inadequate-response-to-methotrexate-26-week-analysis-of-a-ph/>.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»



Академик РАН, профессор, д.м.н.  
Е.Л. Насонов



Профессор Э. Майслер



Академик РАН, профессор, д.м.н.  
В.И. Мазуров

адалimumабом в комбинации с МТ в достижении клинической ремиссии у пациентов с РА умеренной и высокой активности и недостаточным ответом на МТ через три месяца терапии<sup>1, 2</sup>. УПА в сочетании с МТ способствовал увеличению частоты достижения ACR 20 и ACR 70, низкой активности заболевания и ремиссии (DAS 28 – СРБ (С-реактивный белок) < 2,6 балла, CDAI – СРБ < 2,8 балла, SDAI < 3,3 балла, Boolean) по сравнению с адалimumабом и МТ. Этот эффект сохранялся на протяжении длительного периода, вплоть до 72 недель. В исследовании SELECT-MONOTHERAPY продемонстрировано, что применение УПА в монотерапии у пациентов с недостаточным ответом на МТ сопровождалось значимым снижением активности заболевания и более высокой частотой достижения клинической ремиссии (DAS 28 – СРБ < 2,6 балла, CDAI – СРБ < 2,8 балла, SDAI < 3,3 балла, Boolean)<sup>3, 4</sup>. Достоверное улучшение, наблюдавшееся через 12 недель, поддерживалось в течение 48 недель. Анализ результатов исследований SELECT-COMPARE и SELECT-MONOTHERAPY показал, что ответ на ле-

чение в группах монотерапии УПА и группах комбинированной терапии УПА и МТ был сопоставим. В исследовании SELECT-NEXT препарат УПА в дозах 15 и 30 мг/сут назначался больным РА с неэффективностью стандартных БПВП<sup>5</sup>. Комбинированная терапия УПА и МТ через 12 недель способствовала значимому снижению активности заболевания и достоверному увеличению частоты достижения клинической ремиссии. Исследование SELECT-BEYOND было посвящено оценке эффективности УПА в дозах 15 и 30 мг/сут у больных РА с недостаточным ответом на лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), которые дополнительно принимали БПВП<sup>6</sup>. Уже к 12-й неделе в группах УПА отмечался достоверно значимый результат в отношении частоты случаев клинической ремиссии (DAS28–СРБ<2,6балла, CDAI–СРБ < 2,8 балла, SDAI < 3,3 балла, Boolean). В исследовании SELECT-EARLY с участием ранее не леченных больных монотерапия УПА в дозах 15 и 30 мг/сут оказалась достоверно более эффек-

тивной, чем применение МТ. Кроме того, было продемонстрировано статистически достоверное преимущество УПА в дозе 15 мг/сут как в монотерапии, так и в комбинации с МТ в отношении замедления рентгенологического прогрессирования. Таким образом, в исследованиях SELECT упадацитиниб (РАНВЭК) показал впечатляющие результаты в обеспечении низкой активности и стойкой ремиссии у больных РА с недостаточным ответом на стандартные БПВП и ГИБП, а также у нивных пациентов. Резюмируя вышесказанное, профессор Э. Майслер подчеркнул, что достижение стойкой клинической ремиссии РА, несмотря на улучшение результатов лечения при широком применении ГИБП, остается сложной задачей. В настоящее время есть все основания утверждать, что ингибиторы JAK могут способствовать достижению лучших результатов в лечении РА. В последовавшей за выступлением панельной дискуссии, проведенной профессором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»), д.м.н. Натальей

<sup>3</sup> Smolen J., Cohen S., Emery P. et al. Upadacitinib as monotherapy: a phase 3 randomised controlled double-blind study in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate // EULAR. 2018. Abstr. OP0035.

<sup>4</sup> Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P. et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study // Lancet. 2019. Vol. 393. № 10188. P. 2303–2311.

<sup>5</sup> Burmester G.R., Kremer J.M., Van den Bosch F. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. 2018. Vol. 391. № 10139. P. 2503–2512.

<sup>6</sup> Genovese M.C., Combe B., Hall S. et al. Upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to biological DMARDs: results at 60 weeks from the SELECT-BEYOND study // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. Suppl. 2. P. 360–361.



## VII саммит с международным участием по лечению иммуновоспалительных заболеваний 2021



Профессор, д.м.н. Н.В. Чичасова

Владимировной ЧИЧАСОВОЙ, дана оценка роли ингибиторов JAK в изменении исходов РА. В частности, обсуждались вопросы, касающиеся факторов, негативно влияющих на достижение более высоких показателей клинической ремиссии, возможности снижения дозы глюкокортикоидов на фоне терапии УПА (препаратом РАНВЭК), а также преимущества монотерапии препаратом РАНВЭК.

По мнению профессора Э. Майслера, во многом совпавшему с мнением ведущих российских экспертов, основными препятствиями к достижению ремиссии являются позднее начало эффективного лечения, субъективность оценки активности заболевания и функциональных нарушений, отсутствие приверженности терапии. Ранняя терапия инновационными препаратами способствует более быстрому достижению стойкой ремиссии, препятствуя развитию тяжелых осложнений. В последнее время активно обсуждается возможность снижения дозы глюкокортикоидов или отказа от них при ведении пациентов с РА, особенно в случае назначения такого таргетного препарата, как упадацитиниб (РАНВЭК). «В течение короткого курса терапии упадацитинибом мы можем добиться полного отказа от глюкокортикоидов, которые способствуют развитию целого пула побочных эффектов. Сегодня мы располагаем новым препаратом, позволяющим достигать ремиссии без промежуточной терапии глюкокортикоидами или традиционными препаратами», – уточнил профессор Э. Майслер.



Профессор, д.м.н. В.В. Тыренко

Важно помнить, что добиться успеха в лечении РА можно лишь при тесном сотрудничестве пациента и врача, высокой приверженности пациента назначенной терапии. В исследованиях УПА как в монотерапии, так и в комбинации с МТ препарат показал сопоставимую эффективность обеих схем лечения, что дает возможность достижения ремиссии на фоне монотерапии. Монотерапия благоприятно сказывается и на комплаентности больных, и на исходах лечения.

Далее участники панельной дискуссии рассмотрели три сложных клинических случая в ревматологической практике. Первый клинический случай представил Вадим Витальевич ТЫРЕНКО, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-терапевт Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, начальник кафедры и клиники факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».

Пациентке Ч. с сохраняющимися на фоне терапии МТ и глюкокортикоидами суставным синдромом, артралгиями, синовитом мелких суставов кистей, стоп, ревматоидным артритом длительностью шесть лет, ранее не получавшей таргетную терапию, был назначен упадацитиниб (РАНВЭК).

Согласно рекомендациям EULAR 2019 г., наличие неблагоприятных факторов прогноза предполагает переход на терапию ГИБП или ингибитором JAK. Желание пациентки принимать пероральные препараты обусловило выбор в пользу ингибитора JAK.



К.м.н. А.Л. Чудинов

К преимуществам ингибиторов JAK также следует отнести возможность высокой мобильности пациента без привязки к холодильнику, отсутствие иммуногенности, короткий период полувыведения, позволяющий лучше контролировать терапию.

Терапия пероральным препаратом РАНВЭК способствовала быстрому ответу. По состоянию на июнь 2021 г. у больной Ч. не наблюдалось скованности по утрам, значительно уменьшилось ограничение движений, отсутствовали синовит мелких суставов кистей и стоп, боль. Важно отметить, что болевой синдром купировался уже на 20-й день терапии. Пациентка не отмечала никаких побочных эффектов терапии и высказала желание продолжать ее.

В заключение профессор В.В. Тыренко акцентировал внимание участников дискуссии на том, что короткий период полувыведения ингибиторов JAK является важным преимуществом при инфекциях, вакцинации, хирургическом вмешательстве и переходе на другой вид лечения.

Второй клинический случай представил Антон Леонидович ЧУДИНОВ, к.м.н., заведующий СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25».

Пациентка К., 1988 г.р., с дебютом РА в 2010 г. Получала терапию метилпреднизолоном, метотрексатом и азатиоприном, а также инфликсимабом, ритуксимабом, тоцилизумабом, тофацитинибом, абацацептом с недостаточным эффектом.

В ноябре 2020 г. было принято решение о переводе пациентки на терапию



## Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

УПА в дозе 15 мг/сут. Одновременно она продолжала лечение метилпреднизолоном в дозе 8 мг/сут и сульфасалазином в дозе 2,5 г/сут. Уже через два дня терапии УПА отмечалось улучшение в виде регресса болевого синдрома в лучезапястных и коленных суставах. Боль сохранялась лишь в месте прикрепления левого ахиллова сухожилия к пяточной кости.

По состоянию на июнь 2021 г. пациентка продолжила получать терапию УПА в дозе 15 мг/сут, метилпреднизолоном в дозе 8 мг/сут и сульфасалазином в дозе 2,5 г/сут. Достигнут минимальный уровень острофазовой активности. Больная чувствует себя хорошо, обсуждается вопрос о возможности снижения дозы метилпреднизолона и сульфасалазина.

Результаты лечения позволили сделать следующие выводы:

- применение УПА позволяет быстро и эффективно купировать воспалительный процесс при рефрактерном течении РА;
- в отсутствие ответа на один из таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) возможно переключение на другой тсБПВП (УПА);
- УПА эффективен после применения четырех классов ГИБП и одного тсБПВП (тофацитиниба).

«Представленный клинический случай обращает внимание на достаточно быстрый ответ при лечении упацитинибом. Это действительно очень важно. Если мы задаем вопрос, касающийся выбора или портрета пациента, которому назначается

упацитиниб, то один из критериев назначения – это высокая степень активности без ответа на предыдущую терапию не только генно-инженерными биологическими препаратами, но и ингибиторами Янус-киназ. На это стоит обратить внимание, потому что тофацитиниб оказался менее эффективным, чем упацитиниб. Тот эффект, который мы сегодня получаем на фоне проводимой терапии, впечатляет при назначении упацитиниба», – пояснил академик В.И. Мазуров.

Третий клинический случай рассмотрел Алексей Антонович ВАСИЛЕНКО, главный внештатный ревматолог Новгородской области, заведующий ревматологическим отделением ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница».

Пациентка Б., 1957 г.р., с диагнозом: РА второй стадии, серонегативный, сакроилиит. Дебют заболевания в 1996 г. Получала терапию гидроксихлорохином, сульфасалазином, метотрексатом, метилпреднизолоном без достаточного эффекта.

Тактика лечения предполагала использование таргетной терапии. С этой целью был выбран УПА (препарат РАНВЭК). В апреле 2021 г. пациентке было назначено лечение по следующей схеме: УПА в дозе 15 мг/сут, метилпреднизолон в дозе 14 мг/сут и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Использование УПА (препарата РАНВЭК) позволило к июню 2021 г. купировать воспали-



А.А. Василенко

тельный процесс (СРБ – 2,87 мг/л), значимо снизить выраженность болевого синдрома в суставах (DAS 28 – 3,92 балла) и добиться отмены метилпреднизолона.

Таким образом, УПА продемонстрировал высокую эффективность в терапии РА, способствуя значимому повышению качества жизни пациентки.

Эксперты высоко оценили информативность и актуальность подходов к ведению столь сложных пациентов. Как отметил академик В.И. Мазуров, представленные клинические случаи в очередной раз подтверждают, что ревматоидный артрит является гетерогенным заболеванием и ассоциируется с целым рядом коморбидных состояний. Это требует индивидуального подхода к выбору оптимальной тактики лечения с использованием эффективных современных лекарственных средств, представителем которых является ингибитор JAK упацитиниб.

### РАНВЭК и анкилозирующий спондилит: восхождение на Канченджангу

Профессор Э. Майслер в своем выступлении рассмотрел основные проблемы, связанные с лечением анкилозирующего спондилита, и оценил потенциал ингибитора JAK упацитиниба (препарата РАНВЭК) при данной патологии на основании результатов исследования SELECT-AXIS 1.

Анкилозирующий спондилит (АС) считается потенциально опасным инвалидизирующим заболеванием, имеющим разнообразные клиниче-

ские проявления в виде поражения позвоночника, развития артрита периферических суставов, дактилита, энтезита, воспалительного заболевания кишечника, увеита, псориаза и др. Лидирующим симптомом АС является боль в спине воспалительного характера, которой страдают до 83% пациентов в начале заболевания и почти все пациенты в его развернутой стадии. Основная цель лечения АС заключается в повышении качества жизни больных путем купиро-

вания боли, уменьшения утомляемости, улучшения функциональных возможностей.

Фармакологическое лечение АС предполагает применение препаратов нескольких групп: НПВП, глюкокортикоидов, ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО-α), ингибиторов интерлейкина 17 (ИЛ-17) и др. В рекомендациях ACR 2019 г. НПВП остаются препаратами первой линии. Ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол), а также ингибиторы ИЛ-17 рассматриваются в качестве препаратов второй линии.



## VII саммит с международным участием по лечению иммуновоспалительных заболеваний 2021



Профессор, д.м.н.  
Е.В. Зонова



К.м.н.  
Т.В. Дубинина

по сравнению с принимавшими плацебо – 51,6% против 25,5%. Упадациитиниб (РАНВЭК) позволил достичь статистической значимости и по таким ключевым вторичным конечным точкам с поправкой на множественные сравнения с плацебо, как частичная ремиссия по ASAS 40 (19% против 1%) и BASDAI 50 (45% против 23%).

Оценка по ASDAS показала статистически достоверное улучшение состояния в группе УПА по сравнению с группой плацебо, что подтверждалось значимым снижением уровня СРБ, выраженности болевого синдрома. Существенное улучшение в группе УПА было подтверждено данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника. Положительная динамика отмечалась после 14-й недели лечения и в группе УПА, и в группе плацебо после перевода на УПА<sup>8</sup>.

В целом пациенты хорошо отвечали на терапию препаратом РАНВЭК в первой линии таргетной терапии после неэффективности НПВП. Эффект от его применения наблюдался со 2-й недели и был предиктором хорошего клинического ответа в течение года, что позволило достичь низкой активности заболевания по ASAS 40.

Таким образом, в исследовании SELECT-AXIS 1 продемонстрирована эффективность УПА (препарата РАНВЭК) у пациентов с активным АС, неадекватным ответом на НПВП или базисную противовоспалительную терапию. Было показано, что назначение препарата РАНВЭК позволяет достичь быстрого стойкого эффекта у большого количества больных АС и уменьшения клинических проявлений в виде боли и утомляемости на ранних этапах лечения.

В последовавшей за выступлением профессора Э. Майслера панельной дискуссии, проведенной Еленой Владимировной ЗОНОВОЙ, главным внештатным специалистом-ревматологом Сибирского федерального

округа, д.м.н., профессором кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», обсуждалась роль ингибиторов JAK при АС.

По оценкам экспертов, боль является основной проблемой у пациентов с АС и ее купирование рассматривается в качестве одной из главных целей лечения.

Может ли наличие жалоб на боль и утомляемость стать основанием для пересмотра терапии? Какие методы позволяют наиболее адекватно оценить клинический статус пациента и эффективность проводимого лечения?

По мнению Татьяны Васильевны ДУБИНИНОЙ, к.м.н., главного ревматолога Центрального федерального округа, заведующей лабораторией медико-социальных проблем ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», прежде всего необходимо определить характер боли, воспалительная или механическая, и связана ли она со структурными изменениями позвоночника. От композитных индексов для оценки активности заболевания и ответа на терапию индекс ASDAS отличается тем, что наряду с субъективной оценкой симптомов он предполагает определение уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Наличие очень высокой и высокой воспалительной активности позволяет назначать ГИБП или тСБПВП. Академик Е.Л. Насонов в свою очередь уточнил, что эффекты ингибиторов JAK в большей степени могут быть обусловлены центральным анальгетическим действием в отличие от препаратов, воздействие которых, в том числе в отношении болевого синдрома, в большей степени связано с подавлением воспаления, что может быть важным для достижения эффекта терапии.

<sup>7</sup> Van der Heijde D., Song I.-H., Pangan A.L. et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial // Lancet. 2019. Vol. 394. № 10214. P. 2108–2117.

<sup>8</sup> Deodhar A., van der Heijde D., Sieper J. et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study with open-label extension // ACR. 2020. Abstr. 2023 // <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-1-year-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-with-open-label-extension/>.



## Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

По словам академика В.И. Мазурова, в реальной клинической практике применение столь сложного комплекса сопряжено с определенными трудностями. Удобнее пользоваться ASDAS, который позволяет оценить активность АС и ответ на терапию в динамике.

В клиническом исследовании SELECT-AXIS 1 оценивались такие показатели, как ASAS 40, изменение индекса ASDAS с оценкой СРБ по сравнению с исходным значением, процент пациентов, достигших BASDAI 50, изменение индексов MASES, ASAS от исходного, индекса оценки функционального статуса BASFI, структурные изменения в позвоночнике и илеосакральных сочленениях согласно данным МРТ. Это серьезная, очень важная для клинических исследований статистика, которая позволяет оценить эффективность проводимой терапии. Достижение 40%-ного улучшения по ASAS, конечно, чрезвычайно серьезное обоснование при выборе тех препаратов, о которых идет речь, в частности уадацитиниба.

Профессор Э. Майслер подчеркнул, что именно индивидуализация подхода к терапии с четким определением целей и задач должна стать главным принципом лечения АС.

В связи с этим возникает вопрос – какие пациенты получают наибольшую пользу от применения уадацитиниба?

По мнению экспертов, наибольшую пользу терапия УПА может принести пациентам с активным АС, сакроилитом, поражением позвоночника, снижением функциональной активности из-за боли и воспаления, внесуставными проявлениями (воспалительные заболевания кишечника, псориаз), неадекватным ответом на предшествующую терапию НПВП и ГИБП. Высокая эффективность в купировании воспаления и боли и таблетированная форма делают препарат РАНВЭК предпочтительным у молодых пациентов с АС, ведущих активный образ жизни и нуждающихся в быстром эффекте лечения. Алена Игоревна ЗАГРЕБНЕВА, к.м.н., главный внештатный специа-

лист-ревматолог Москвы, заведующая отделением ревматологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52», в своем докладе «Принимая вызовы реальной практики. Ингибиторы Янус-киназ: всем или каждому?» поделилась опытом лечения АС с использованием препарата РАНВЭК. Прежде всего она констатировала, что правильный выбор пациента для таргетной терапии УПА позволит избежать развития нежелательных явлений. Преимущество перорального приема, отсутствие иммуногенности и связанных с ней нежелательных реакций, прогнозируемое дозирование и эффективность у любой категории пациентов, независимо от предшествующей терапии ГИБП, возможность быстрой отмены и быстрого возобновления лечения делают УПА удобной опцией для врача и пациента с АС. На сегодняшний день десять пациентов с АС имеют успешный опыт лечения препаратом РАНВЭК. Большинство из них длительно страдали АС: трое – от 5 до 10 лет, двое – от 10 до 15 лет, четверо – более 20 лет и только один – менее 5 лет. Девять из десяти принимали НПВП, двое из них – в комбинации с сульфасалазином или МТ ввиду псориаза.

Пациенты получали препарат РАНВЭК в качестве третьей и четвертой линии терапии ГИБП.

Более подробно был рассмотрен клинический случай пациента с поздней стадией АС высокой активности (BASDAI – 7,5 балла, ASDAS – СРБ – 3,48 балла), двусторонним сакроилитом, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, хронической болезнью почек четвертой стадии, вторичной гиперурикемией.

Дебют клинических проявлений в 1994 г., получал НПВП, сульфасалазин, этанерцепт, секукинумаб, цертолизумаба пэгол, без эффекта.

Поскольку пациент страдал от выраженной боли в спине воспалительного характера, принято решение назначить препарат РАНВЭК, который способен быстро купировать болевой синдром. Эффект от терапии превзошел все ожидания. Спустя четыре недели исчезла боль в спине, существенно уменьшилась выраженность



К.м.н.  
А.И. Загребнева



Ю.Ю. Грабовецкая

болевых ощущений по BASDAI – с 7,5 до 2,5 балла. Отмена НПВП благоприятно повлияла на почечную функцию – уровень креатинина снизился с 295 до 225 мкмоль/л.

«Опыт применения уадацитиниба у нас пока небольшой, мы еще в начале пути. Накапливающиеся данные позволят получить реальное представление о влиянии на клинические домены, безопасности и удержании эффекта терапии», – пояснила А.И. Загребнева в заключение.

Клинический случай нетривиального течения анкилозирующего спондилита и эффективности УПА представила Юлия Юрьевна ГРАБОВЕЦКАЯ, главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Калининградской области, заведующая центром цитокиновой терапии ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области».

Пациент 3., 1990 г.р., с анкилозирующим спондилитом высокой активности (BASDAI – 9,2 балла, ASDAS – СРБ – 4,5 балла) с внеоскелетными проявлениями в виде артритов и энтезитов и внескелетными проявлениями в виде рецидивирующих



## VII саммит с международным участием по лечению иммуновоспалительных заболеваний 2021

уевитов. Осложнения – остеопороз тяжелого течения с низкоэнергетическим переломом, анемия средней степени тяжести.

Дебют заболевания в 2012 г. с развитием суставного синдрома – боли воспалительного характера в крупных суставах, позвоночнике, рецидивирующий синовит коленного сустава. Пациент получал сульфасалазин, МТ и НПВП, пульс-терапию метилпреднизолоном, этанерцепт, секукинумаб, но без эффекта.

В марте 2021 г. больной З. в связи с переездом в Калининград обратился за консультацией в областную больницу с тяжелым болевым синдромом: боль по ВАШ – 95, BASDAI – 9,1 балла. На тот момент времени пациент ежедневно утром принимал трамадол, чтобы предвосхитить развитие сильнейшего болевого синдрома. Кроме того, использовал диклофенак в дозе 200 мг. Остро встал вопрос о смене терапевтической тактики. Было принято решение о назначении УПА (РАНВЭК) в дозе 15 мг/сут по стандартной схеме. На фоне терапии УПА удалось добиться быстрого клинического эффекта, в первую очередь в плане купирова-

ния болевого синдрома. Через десять недель лечения число болезненных суставов – 0, BASDAI снизился с 9,2 до 3,8 балла, полностью регрессировали энтезиты (MASES – 0). Наметила тенденция к снижению лабораторных показателей, отражающих активность патологического процесса: СОЭ – с 100 до 69 мм/ч, СРБ – с 140 до 121 ммоль/л. За время терапии УПА обострений увеита не зафиксировано. Важно отметить, что с 15 апреля 2021 г. пациент прекратил прием трамадола, НПВП использовал только два раза в неделю. В настоящее время он вернулся к трудовой деятельности. В заключение Ю.Ю. Грабовецкая сделала следующие выводы:

- на фоне терапии УПА у пациента с АС и вторичной неэффективностью ингибиторов ФНО-α и ИЛ-17 (десять недель терапии) снижается активность заболевания по клиническим и лабораторным показателям;
- нежелательных явлений не наблюдается, переносимость УПА удовлетворительная;
- быстрый ответ в отношении болевого синдрома, повышение качества жизни;

- сохранение высокой лабораторной активности требует длительного наблюдения.

По мнению участников панельной дискуссии, представленные результаты исследований и реальной клинической практики во многом определяют уникальные терапевтические возможности нового препарата РАНВЭК у пациентов с высокой активностью АС, выраженной болью воспалительного характера, внесуставными проявлениями и сопутствующей патологией, независимо от предшествующего применения ГИБП. Безусловно, ведение регистров больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями поможет консолидировать информацию об эффективности, профиле безопасности и длительности ответа на терапию препаратом. Однако уже сегодня не вызывает сомнений тот факт, что ингибитор JAK со временем сможет занять свое место в качестве препарата первой или второй линии терапии не только при ревматоидном артрите, но и при анкилозирующем спондилите.

### РАНВЭК и псориатический артрит: восхождение на Макалу

**П**сориатический артрит (ПсА) – прогрессирующее заболевание костно-суставного аппарата с многообразием проявлений и клинических форм.

Результаты клинических исследований SELECT-PsA 1 и 2, на основании которых упацитиниб был одобрен для лечения ПсА, представил профессор Э. Майслер.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании SELECT-PsA 1 сравнивали эффективность и безопасность УПА с эффективностью и безопасностью плацебо и адалимумаба у пациентов с активным ПсА и неадекватным ответом на БПВП.

В исследование были включены 1705 больных активным ПсА. Сред-

ний возраст – 50 лет. Из них у 30% имел место дактилит, у 60% – энтезит.

Пациенты были рандомизированы на четыре группы терапии: УПА в дозе 15 мг (n = 429), УПА в дозе 30 мг (n = 423), адалимумаб в дозе 40 мг (n = 429), плацебо (n = 423).

Первичной конечной точкой было достижение ACR 20 через 12 недель.

Терапия УПА способствовала значимому снижению активности ПсА. ACR 20 через 12 недель достигли 71% получавших УПА в дозе 15 мг, 36% – плацебо, 65% – адалимумаб, через 24 недели – 73%, 45% и 69% соответственно. Более высокая эффективность УПА в дозе 15 мг отмечалась и по критериям ACR 50/70, PASI 75/100, HAQ-DI, SF-36, FACIT-F. Через 24 недели в группе УПА удалось достичь полного разрешения

энтезита и дактилита (LEI/LDI), более выраженного замедления деструкции суставов (mTSS), чем в группе плацебо. Минимальной активности заболевания в группе УПА в дозе 15 мг достигли 37% пациентов по сравнению с 12% в группе плацебо и 33% в группе адалимумаба<sup>9</sup>. Частота нежелательных явлений во всех группах терапии была сопоставимой.

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы<sup>10</sup>:

- упацитиниб в дозе 15 мг демонстрирует значительную эффективность при лечении пациентов с активным псориатическим артритом и неадекватным ответом на терапию БПВП;
- упацитиниб препятствует рентгенологическому прогрессированию ПсА;
- профиль безопасности упацитиниба при ПсА соответствует профилю

<sup>9</sup> Mease PJ, Smolen JS, Behrens F et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial // Am. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. Suppl. 1. P. 123–131.



## Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

безопасности при РА, новых сигналов не зарегистрировано.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование SELECT-PsA 2 было посвящено оценке эффективности упадацитиниба у больных ПсА, резистентных к ГИБП. В исследование был включен 641 пациент (54% женщин). Средняя продолжительность заболевания – десять лет. 61% участников исследования были резистентны к одному ГИБП, 18% – к двум, 13% – к трем и более ГИБП. Пациентов рандомизировали на три группы: УПА в дозе 15 мг (n = 211), УПА в дозе 30 мг (n = 218) и плацебо (n = 212). Через 12 недель ACR 20 достигли 57% среди получавших УПА в дозе 15 мг и только 24% среди применявших плацебо. Через 24 недели эффект по ACR 20 отмечен у 59% и 20% соответственно. УПА превосходил плацебо по достижению эффекта по ACR 50/70, динамике HAQ-DI, SF-36, FACIT-F. Как и в предыдущих исследованиях, частота нежелательных явлений в группах УПА 15 мг и плацебо не различалась.

На основании полученных результатов были сформулированы следующие выводы<sup>10</sup>:

- упадацитиниб в дозе 15 мг к 24-й неделе исследования демонстрирует большую эффективность, чем плацебо, у пациентов с ПсА, рефрактерных к предшествующей терапии ГИБП, в отношении основных клинических симптомов заболевания;
- упадацитиниб способствует снижению активности ПсА в большинстве случаев;
- профиль безопасности упадацитиниба при ПсА соответствует его профилю безопасности при РА, новых сигналов не зарегистрировано.

По словам профессора Э. Майслера, опубликованный в 2021 г. объединенный анализ профиля безопасности не выявил повышения частоты тромбозомболических осложнений, МАСЕ и других серьезных нежелательных явлений на фоне применения УПА в дозе

15 мг<sup>11</sup> по сравнению с адалимумабом и метотрексатом.

«Таким образом, на сегодняшний день мы располагаем важными и доказательными данными об эффективности и безопасности упадацитиниба у пациентов с псориатическим артритом», – уточнил профессор Э. Майслер в заключение.

На конгрессе EULAR 2021 г. Группа по исследованию псориаза и псориатического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) представила обновленные рекомендации по лечению псориатического артрита. Обзору обновленных рекомендаций GRAPPA посвятила выступление Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА, д.м.н., заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Т.В. Коротаева отметила, что последний раз рекомендации GRAPPA обновлялись в 2015 г. С тех пор появились результаты исследований ингибиторов JAK, ИЛ-23 и фосфодиэстеразы 4, позволившие включить эти препараты в рекомендации GRAPPA 2021 г. Так, применение ингибиторов JAK при активном периферическом артрите получило такой же высокий уровень доказательности, что и использование ГИБП. Согласно клиническим рекомендациям GRAPPA 2021 г., ингибиторы JAK показаны пациентам с ПсА при периферическом артрите, вовлечении в патологический процесс позвоночника, энтезитах, дактилитах, поражении кожи в первой линии таргетной терапии наравне с ГИБП.

«Существенное повышение статуса ингибиторов JAK стало важным достижением в эволюции терапевтического алгоритма псориатического артрита», – констатировала Т.В. Коротаева.

В последовавшей за ее выступлением панельной дискуссии участники обозначили место упадацитиниба в терапии ПсА и профиль пациентов с ПсА, которые получают от назначения препа-



Д.м.н.  
Т.В. Коротаева

рата наибольшую пользу. По мнению экспертов, результаты исследований SELECT-PsA 1 и 2, обновленные рекомендации GRAPPA и постепенное накопление данных об использовании УПА в клинической практике дают основание утверждать, что роль ингибитора JAK в лечении ПсА будет возрастать, так как он демонстрирует комплексный контроль основных клинических проявлений заболевания. Наибольшую пользу от применения УПА получают пациенты 18 лет и старше с активным ПсА, наличием периферического артрита, энтезитов/дактилитов, аксиального поражения, неадекватным ответом на предшествующую базисную противовоспалительную терапию (MT, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин) или ГИБП (ингибиторы ФНО-α, ИЛ-12/23 и ИЛ-17).

Следующей темой дискуссии стала важность вопроса о монотерапии упадацитинибом при ПсА.

По мнению академика В.И. Мазурова, монотерапия весьма актуальна, особенно в связи с наблюдаемой полипрагмазией. Установлено, что метотрексат не столь эффективен при ПсА, как при РА, поэтому приоритет остается за ингибиторами JAK, продемонстрировавшими хороший результат при всех иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, даже при псориатическом артрите, без применения метотрексата.

В свою очередь Т.В. Коротаева привела данные субанализа эффективности

<sup>10</sup> Cohen S.B., van Vollenhoven R., Winthrop K. et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the select phase 3 clinical program // Am. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. Suppl. 2. Abstr. THU0167. P. 357.

<sup>11</sup> Cohen S.B., van Vollenhoven R.F., Winthrop K.L. et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme // Rheum. Arthritis. 2021. Vol. 80. № 3 // <https://ard.bmj.com/content/80/3/304>.



## VII саммит с международным участием по лечению иммуновоспалительных заболеваний 2021



Р.Р. Самигуллина

препарата РАНВЭК в комбинации с БПВП и в монотерапии у пациентов с активным ПсА и неадекватным ответом на БПВП и ГИБП<sup>12</sup>. В субанализ были включены 1916 пациентов с активным ПсА, 30% из них получали монотерапию препаратом РАНВЭК, 70% – комбинированную терапию. По всем конечным точкам наблюдались сопоставимые результаты у получавших как моно-, так и комбинированную терапию.

Опыт применения ингибиторов JAK в период пандемии COVID-19 поделилась Рузана Рамиловна САМИГУЛЛИНА, руководитель центра генно-инженерной биологической терапии Клиники им. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». В период с марта 2020 г. по март 2021 г. всего было зафиксировано 133 пациента с коронавирусной инфекцией, из них 47 были госпитализированы. Наибольшая заболеваемость наблюдалась среди получавших ритуксимаб. Если брать в целом группу блокаторов JAK, то на сегодняшний день мы используем три препарата: барицитиниб, упадацитиниб и тофацитиниб. Среди применявших барицитиниб не зарегистрировано ни одного случая развития коронавирусной инфекции. На фоне терапии упадацитинибом у одной пациентки зафиксировано легкое течение инфекции. Среди получавших тофацитиниб было 12 заболевших, из них пять госпитализированы. При этом только двоим потребовалась кислородная поддержка.

Согласно данным мультиспиральной (многослойной) компьютерной томографии (КТ), тяжелое поражение легких (КТ-3 от 50 до 75% поражения и КТ-4) регистрировалось у девяти получавших ритуксимаб и пяти принимавших ингибиторы ФНО-α. Поствоспалительные изменения в легких (КТ-1 до 25%) через шесть месяцев сохранялись у пяти пациентов, кашель – у девяти, одышка – у четырех получавших ГИБП. На фоне коронавирусной инфекции у семи пациентов отмечалось обострение суставного синдрома, которое купировалось введением ГКС. В настоящее время высокий уровень СРБ без признаков активности ревматического и инфекционного заболевания сохраняется у двух пациентов. Еще у двух пациентов с артериальной гипертонией в анамнезе наблюдается гипотония, у 17 пациентов – слабость, усталость, у шести – тревожность.

В августе 2020 г. все пациенты с РА старше 65 лет, ранее получавшие терапию ритуксимабом в течение трех лет, были переведены на пероральный прием УПА. На фоне такой терапии у 13 больных была достигнута клиническая ремиссия, ни один из пациентов, переведенных на терапию УПА, не заболел коронавирусной инфекцией.

Комментируя выступление Р.Р. Самигуллиной, академик В.И. Мазуров высказал предположение, поддержанное другими экспертами: в постковидном периоде возможно формирование недифференцированного артрита, а наличие высоких маркеров антигенового фактора, антифосфолипидных антител может свидетельствовать о формировании новых нозологических вариантов ревматических заболеваний.

### Заклучение

**П**одводя итог, академик Е.Л. Насонов отметил, что участникам мероприятия в определенной степени удалось достичь и покорить три основные вершины клинической ревматологии – лечение ревматоидно-

го артрита, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита. Новое направление фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний связано с созданием и применением пероральных ингибиторов JAK, представителем которых является упадацитиниб (РАНВЭК). Были представлены убедительные данные рандомизированных клинических исследований и реальной практики, подтверждающие высокую эффективность и безопасность упадацитиниба.

### Рабочее совещание по проекту РАКУРС

**В** рамках VII саммита по лечению иммуновоспалительных заболеваний «Лучше гор могут быть только горы. Устремляясь к вершине инноваций в терапии ревматических заболеваний» состоялось рабочее совещание по реализации проекта РАКУРС, целью которого является мультицентровой анализ данных эффективности и безопасности терапии ингибитором Янус-киназа упадацитинибом ревматоидного артрита, анкилозирующего артрита в российской популяции пациентов. Ведущие российские эксперты в области ревматологии обсудили первые результаты и перспективы проекта.

По словам профессора В.И. Мазурова, разработка и реализация проекта РАКУРС имеет огромное значение не только для научной, но и для практической работы. Поиск и внедрение новых методов повышения эффективности лечения больных РА, ПсА и АС остается важной задачей для российской ревматологии.

В свою очередь профессор Е.Л. Насонов подчеркнул, что РАКУРС представляет собой многофакторный проект, в рамках которого предстоит реализовать целый ряд исследований, направленных на поиск современных эффективных и безопасных методов лечения распространенных ревматических заболеваний. ☀

<sup>12</sup> Nash P, Richette P, Gosse L. et al. Upadacitinib as monotherapy and in combination with non-biologic DMARDs for the treatment of psoriatic arthritis: subgroup analysis from two phase 3 trials // ACR. 2020. Abstr. 1345 // <https://acrabstracts.org/abstract/upadacitinib-as-monotherapy-and-in-combination-with-non-biologic-dmards-for-the-treatment-of-psoriatic-arthritis-subgroup-analysis-from-two-phase-3-trials/>.



**РАНВЭК**  
упадацитиниб

# ПЕРВЫЙ В МИРЕ

ингибитор JAK, одобренный  
для лечения анкилозирующего спондилита,  
псориазического артрита и ревматоидного артрита<sup>1</sup>

**В ДОЗЕ 15 МГ ОДИН РАЗ В СУТКИ<sup>1</sup>**

**Включен в перечень ЖНВЛП с 1 января 2021 года<sup>2</sup>**



## Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК

**Регистрационный номер:** ЛП-005946. **МНН:** Упадацитиниб. **Лекарственная форма:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологические свойства:** Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. **Показания для применения:** Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП. Лечение активного псориазического артрита у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в комбинации с небиологическими БПВП. Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов. Лечение среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к компонентам препарата. • Беременность и период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены), за исключением пациентов с атопическим дерматитом в возрасте от 12 лет и старше. **С осторожностью** • Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК в дозе 15 мг один раз в сутки у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A4. Для пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A4, не рекомендуется применять препарат РАНВЭК в дозе 30 мг один раз в сутки. • Не рекомендуется совместное применение препарата РАНВЭК с другими сильными иммунодепрессантами системного действия, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИБП, или другими ингибиторами JAK. • Следует избегать применения препарата РАНВЭК у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Принимать препарат можно независимо от приема пищи. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. **Ревматоидный артрит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. **Псориазический артрит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. **Анкилозирующий спондилит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. **Атопический дерматит. Взрослые пациенты** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК для взрослых – 15 мг или 30 мг один раз в сутки. При выборе дозы рекомендуется учитывать индивидуальные особенности течения заболевания у каждого конкретного пациента. **Подростки (от 12 до 17 лет)** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК для подростков с массой тела не менее 40 кг составляет 15 мг один раз в сутки. Исследования применения препарата РАНВЭК у подростков с массой тела менее 40 кг не проводились. Применение в комбинации с топической терапией. Препарат РАНВЭК можно применять в сочетании с топическими глюкокортикоидными препаратами или в монотерапии. На зоны чувствительной кожи (лицо, шея, кожа гениталий и интратригонозные зоны) можно наносить ингибиторы кальциневрина местного действия. Не рекомендуется начинать лечение препаратом РАНВЭК у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup> или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Терапию необходимо прекратить в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока

не будет обеспечен контроль инфекции. Информация о необходимости прекращения терапии в связи с отклонениями лабораторных показателей, а также информация о применении препарата у особых групп пациентов представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** *Очень часто (все показания):* инфекции верхних отделов дыхательных путей. *Очень часто (при лечении атопического дерматита):* акне. *Часто (все показания):* нейтропения, тошнота, кашель, пирексия, повышенная концентрация креатинфосфокиназы в крови, увеличение массы тела. *Часто (все показания, кроме атопического дерматита):* гиперхолестеринемия, повышенный уровень АЛТ, повышенный уровень АСТ. *Часто (при лечении атопического дерматита):* простой герпес, опоясывающий герпес, фолликулит, грипп, анемия, боль в животе, утомляемость, крапивница, головная боль. Подробная информация с описанием отдельных нежелательных реакций (инфекции, туберкулез, оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта, тромбоз, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение уровня липидов, повышение уровня креатинфосфокиназы, нейтропения, лимфопения, анемия) представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Особые указания:** Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом; • с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; • которые прожили или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом; • с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. Перед началом терапии препаратом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. **Венозная тромбоэмболия.** У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. При возникновении данных клинических признаков необходимо незамедлительно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. Более подробную информацию о применении препарата при вакцинации, злокачественных новообразованиях, венозной тромбоэмболии, отклонении лабораторных показателей, совместном применении с иммунодепрессантами см. в полной инструкции по применению. Форма выпуска Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 °С. **Информация только для медицинских и фармацевтических работников.** Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> Доступ выполнен 19.08.2021.

2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 ноября 2020 г. № 3073-р

Только для специалистов здравоохранения. Август 2021. RU-RNQR-210149

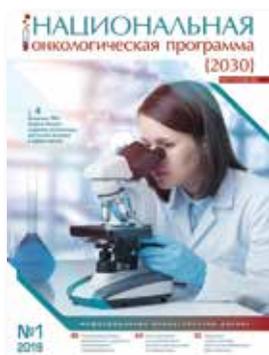
ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87. Реклама

abbvie



**Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакоterapia»**

- ✓ Акушерство и гинекология
- ✓ Аллергология и иммунология
- ✓ Гастроэнтерология
- ✓ Дерматовенерология и дерматокосметология
- ✓ Кардиология и ангиология
- ✓ Неврология и психиатрия
- ✓ Онкология и гематология
- ✓ Педиатрия
- ✓ Пульмонология и оториноларингология
- ✓ Ревматология, травматология и ортопедия
- ✓ Урология и нефрология
- ✓ Эндокринология



Журнал для врачей  
**«Национальная онкологическая программа 2030»**



Журнал для организаторов здравоохранения  
**Hi + Med. Высокие технологии в медицине**