

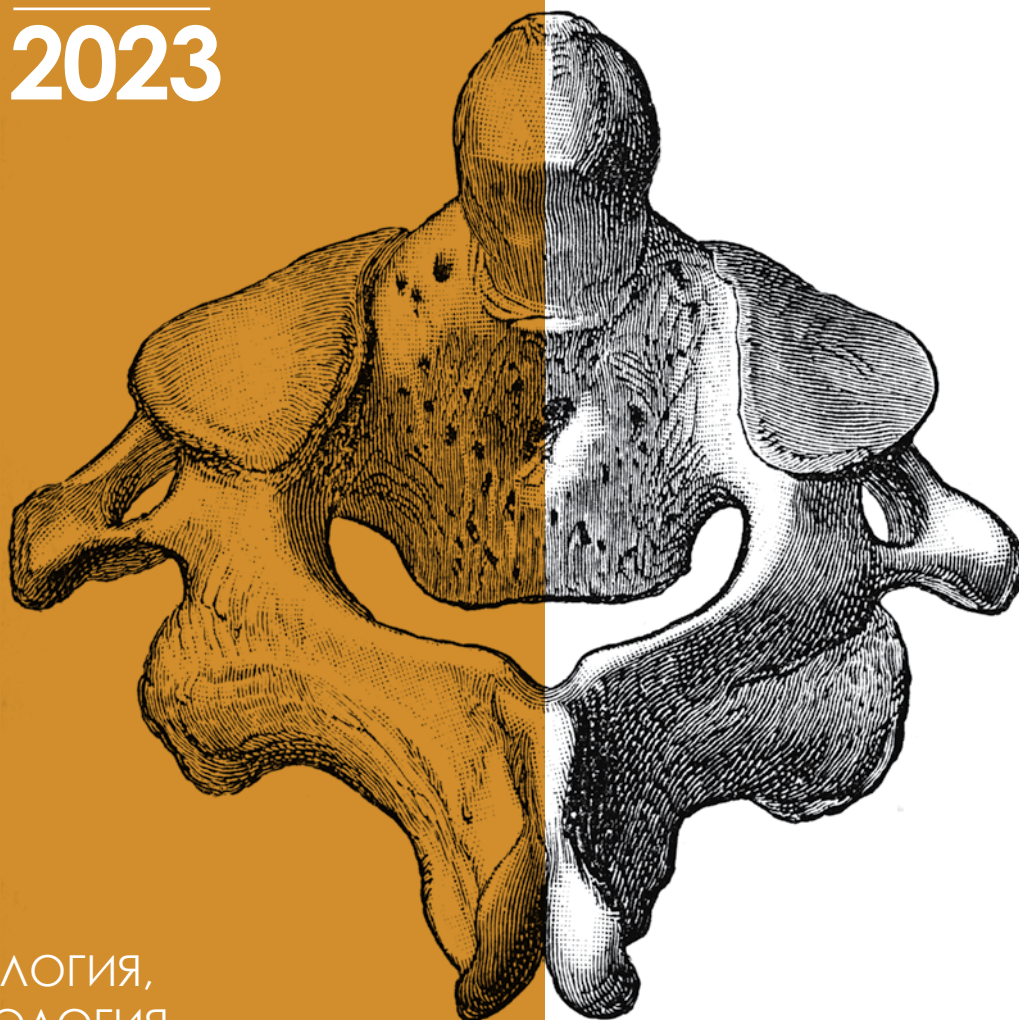
Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

9

ТОМ 19
2023



РЕВМАТОЛОГИЯ,
 ТРАВМАТОЛОГИЯ
 И ОРТОПЕДИЯ № 1

Длительное
 использование
 нестероидных
 противовоспалительных
 препаратов
 при аксиальном
 спондилоартрите

12

Влияние
 гиалуроната натрия
 на течение и исходы
 остеоартрита
 крупных суставов

28

Диацереин
 и его возможности
 у коморбидных
 больных
 остеоартритом

38



umedp.ru

Свежие выпуски
 и архив журнала

нимесулид **Нимесил**[®]



Гранулированная форма* – более быстрый результат^{1, **}



Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}



Ингибирует энзимы, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}

Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в сравнении с другими НПВП ниже среднего⁶

Реклама

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther. 1986; 118 (3): 177-182
2. K. D. Rainford, Inflammofarmacology 14 (2006): 120-137
3. Bianchi M, Brogгинi M. Drugs 2003, 63 Suppl. 1: 37-46
4. Baracchini. A et al. J. Pharm. Pharmacol. 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al, Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)
6. Castellaque J, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385
* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь
** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Нимесил[®]. Показания к применению: лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в желудочно-кишечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы, зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрит) с болевым синдромом, первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента.
Противопоказания: гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гипераллергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, ринит, крапивница), связанные с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП; гематологические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); период после проведения аортокоронарного шунтирования; задержка мочи; наличие триптофановых симптомов; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предыдущей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертываемости крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм; наркотическая зависимость; наследственная intolerance фруктозы; дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, подтвержденная ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, курение, почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, включая язвенный колит; боль в груди; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; одновременное применение со следующими препаратами: антацидами (например, карбонаты), ангиотензиновыми препаратами (например, АСК), пероральными глюкокортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота; повышение уровня печеночных ферментов. Информация для специалистов
RU_NM-02-2022-v1-press. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил[®] ПН011439/01-080422. Одобрено 06.2022. Срок действия до 06.2024.

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 9.
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-Петербург)
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)
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-Петербург)
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. 2023.
Volume 19. Issue 9.
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.E. KARATEEV, 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)
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)
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

Т.У. АРИПОВА, Г.Х. ВИКУЛОВ, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

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

T.U. ARIPOVA, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

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. PREOBRAZHENSKAYA, 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. NEZANNOV,
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

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

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, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

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

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

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, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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.

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.

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.

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.

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

Содержание

Клиническая практика

Г.И. ГРИДНЕВА, Б.С. БЕЛОВ, Е.С. АРОНОВА
Реактивация хронического гепатита В у пациентки
с ревматоидным артритом 6

М.К. КУРБАНМАГОМЕДОВ, А.С. СТАРКОВА, Ш.Ф. ЭРДЕС
Длительное использование нестероидных
противовоспалительных препаратов у больных аксиальным
спондилоартритом для подавления острого костномозгового
воспаления в крестцово-подвздошных суставах 12

Клиническая эффективность

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА, Е.И. МАРКЕЛОВА
Оптимальный менеджмент коморбидных пациентов
со спондилоартритами:
фокус на сердечно-сосудистую безопасность 20

Г.И. ГРИДНЕВА
Роль гиалуроната натрия со средней молекулярной массой
в лечении остеоартрита крупных суставов
на примере препарата Флексотрон Плюс 28

Е.С. АРОНОВА
Эффективность и безопасность нимесулида
у коморбидных больных остеоартритом 34

Лекции для врачей

Д.Е. КАРАТЕЕВ
Современные тенденции патогенетической терапии
остеоартрита 38

Е.С. АРОНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Г.И. ГРИДНЕВА
Современные подходы к терапии ревматоидного артрита
в свете обновленных рекомендаций EULAR-2022 48

Contents

Clinical Practice

G.I. GRIDNEVA, B.S. BELOV, E.S. ARONOVA
Reactivation of Chronic Hepatitis B in a Patient
with Rheumatoid Arthritis

M.K. KURBANMAGOMEDOV, A.S. STARKOVA, Sh.F. ERDES
Long-Term Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
in Patients with Axial Spondyloarthritis
to Suppress Acute Bone Marrow Inflammation
in the Sacroiliac Joints

Clinical Efficacy

D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA, E.I. MARKELOVA
Optimal Management of Comorbid Patients
with Spondyloarthritis:
Focus on Cardiovascular Safety

G.I. GRIDNEVA
The Role of Sodium Hyaluronate with the Average Molecular Weight
in the Treatment of Large Joints Osteoarthritis
on the Example of the Drug Flexotron Plus

E.S. ARONOVA
Efficacy and Safety of Nimesulide in Comorbid Osteoarthritis
Patients

Clinical Lectures

D.E. KARATEEV
Modern Trends of Pathogenetic Therapy
of Osteoarthritis

E.S. ARONOVA, B.S. BELOV, G.I. GRIDNEVA
Modern Approaches to the Treatment of Rheumatoid Arthritis
in the Light of the Updated Recommendations of EULAR-2022



Реклама

ИЛ-17 - ключевой фактор патогенеза при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите^{1,2}

Важно помнить:

- ИЛ-17 - ключевой цитокин, который приводит к структурной прогрессии позвоночника при СпА³⁻⁷
- До 70% пациентов с псориатическим артритом имеют аксиальные поражения⁸
- Своевременное ингибирование ИЛ-17 позволяет затормозить структурную прогрессию у 80% пациентов со СпА⁹⁻¹¹

* Интерлейкин 17

1. Jandus C et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2307-17. 2. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):415-29. 3. Lories RJ, McInnes IB. *Nat Med* 2012;18:1018-9; 4. van Tok M, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(Suppl. 10):Abstract 981; 5. Baum R, Gravallesse EM. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:9-16; 6. Shaw AT, Gravallesse EM. *Semin Cell Dev Biol* 2016;49:2-10; 7. Rahman MS, et al. *Bone Res*. 8. Alice B, et al. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.08>. 9. Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 [suppl 10]. Abstract 2146.82015;3:15005. 10. Braun J, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: / [annrheumdis-2016-209730](http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730) <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf> Last accessed on 17.01.2018. 11. Braun J, Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 [suppl10].<http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>. Last accessed on 17.01.2018.

При поддержке
ООО «Новартис Фарма»

ООО «Новартис Фарма»
Москва, Ленинградский пр-т, д. 70, тел.: +7 495 967 12 79
613869/GenMed/A4/03.23/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.



Реактивация хронического гепатита В у пациентки с ревматоидным артритом

Г.И. Гриднева, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Е.С. Аронова, к.м.н.

Адрес для переписки: Галина Игоревна Гриднева, gigridneva@mail.ru

Для цитирования: Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Реактивация хронического гепатита В у пациентки с ревматоидным артритом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-6-11

Проблема реактивация вируса гепатита В (HBV) у больных ревматологического профиля остается актуальной в связи с широким применением разнообразной иммуносупрессивной терапии. По мере введения в клиническую практику новых препаратов важно четко представлять вероятность реактивации HBV и персонализированно подходить к ведению таких больных. В статье представлен случай реактивации HBV-инфекции у пациентки, получавшей уадацитиниб и энтекавир в профилактических целях. Кроме того, суммированы последние данные о механизмах реактивации HBV и сравнительной частоте этого явления при применении разных антиревматических препаратов.

Ключевые слова: хронический гепатит В, HBsAg, реактивация, ревматоидный артрит, уадацитиниб

Введение

В связи с широким применением мощных иммуносупрессивных препаратов проблема реактивации вируса гепатита В (HBV-р) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) представляется весьма актуальной.

HBV-р диагностируют при повышении репликации HBV не менее чем на 1 десятичный логарифм копий в миллилитре или повторном выявлении ДНК HBV у лиц без виремии до начала приема иммунодепрессантов или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. В настоящее время принята следующая градация вирусной нагрузки (ВН):

- не обнаружено – ДНК HBV не обнаружена или ее значение ниже предела чувствительности метода, то есть менее 200 копий/мл (90 МЕ/мл);
- низкая – $< 7,5 \times 10^2$ копий/мл ($< 3,6 \times 10^2$ МЕ/мл);
- умеренная – $< 10^5$ копий/мл (2×10^4 МЕ/мл), в этом случае решение о терапии зависит от биохимических показателей функции печени, результатов биопсии печени;
- высокая – $> 10^5$ копий/мл (2×10^4 МЕ/мл), что свидетельствует об активном инфекционном процессе и необходимости проведения противовирусной терапии;
- ДНК вируса выше линейного диапазона концентрации – $> 1,0 \times 10^8$ копий/мл ($> 4,8 \times 10^7$ МЕ/мл).

Клинический случай

Пациентка 1985 г.р. наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Диагноз: серонегативный ревматоидный артрит (РА) с ювенильным началом, ревматоидный фактор и антитела к цитруллинированному цитоплазматическому пептиду отрицательные, поздняя клиническая стадия, вторая рентгенологическая стадия (эрозивный), активность умеренная (DAS 28 – 4,83 балла), второй функциональный класс, увеит слева, осложненный катарактой, глаукомой, афакией, остеонекроз эпифизов бедренных и большеберцовых костей.

Пациентка больна с шести лет. Дебют с артрита коленных суставов. Установлен диагноз РА. Получала терапию нестероидными противовоспалительными препаратами. В возрасте 8–9 лет обнаружены увеит, катаракта слева, афакия, потеря зрения на левый глаз с последующей атрофией зрительного нерва. В 1992 г. удален хрусталик левого глаза. С 2011 г. (с 26 лет) отмечались частые обострения, проводилось стационарное лечение с введением глюкокортикоидов (ГК) парентерально и локально. Назначались метотрексат (МТ) с последующей отменой в связи с развитием нежелательных реакций и сульфасалазин (ССЗ) также с последующей отменой из-за недостаточной эффективности. С 2017 г. появились зудящие высыпания на коже ладоней и нижних конечностей. Дерматологом поставлен диагноз «хроническая экзема, atopический дерматит, ксероз кожи». По поводу увеита ежегодно наблюдается офтальмологом. В феврале 2018 г. – DS-эметропия OS – вторичная терминальная декомпенсированная по внутриглазному давлению увеальная глаукома, афакия, дистрофия роговицы, хронический увеит. В августе 2019 г. обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой. В связи с недостаточным эффектом проводимой тера-



пии рекомендована госпитализация. В ходе обследования впервые выявлен положительный ответ на HBsAg, ДНК+, а также значительное повышение антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) (> 200 МЕ/мл), наиболее вероятно из-за перекрестного реагирования с анти-НВV. Уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) сохранялись в пределах нормы. Во время госпитализации проведена локальная инъекционная терапия ГК, антиревматическая терапия не корректировалась.

После выписки консультирована инфекционистом, подтвержден диагноз НВV-инфекции, назначен энтекавир в дозе 0,5 мг/сут.

Через месяц от начала противовирусной терапии назначен лефлуномид (ЛЕФ) в дозе 10 мг/сут под контролем эффективности и безопасности.

С ноября 2019 г. доза ЛЕФ повышена до 20 мг/сут с выраженным положительным эффектом в виде уменьшения утренней скованности, увеличения силы сжатия кистей, уменьшения болевого синдрома.

По результатам консультации инфекциониста, проведенной 18 марта 2020 г., установлен хронический гепатит В без D-агента, фаза репликации, ВН – 240 МЕ/мл, анти-НВе+, биохимически неактивный. Противопоказания к терапии синтетическими и генно-инженерными биологическими препаратами отсутствовали.

С января 2020 г. отмечено обострение суставного синдрома, боль в крестце, суставах кистей и стоп, коленных суставах, скованность.

В марте 2020 г. госпитализация в дневной стационар по месту жительства, где была проведена пульс-терапия ГК (дозы не указаны). Однако существенного улучшения состояния не наблюдалось. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов в режиме STIR показала наличие правостороннего сакроилита третьей степени.

В апреле 2020 г. госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой. В иммунологическом анализе крови выявлено умеренное повышение антинуклеарного фактора и анти-дсДНК. После снижения активности вирусного гепатита В анти-дсДНК более не определялись. ВН составила 2×10^3 копий/мл (900 МЕ/мл), что соответствовало умеренной виремии и стало препятствием для назначения ГИБП, несмотря на потребность в усилении терапии РА. Рекомендовано продолжить прием ЛЕФ в дозе 20 мг/сут, гидроксихлорохина (ГХ) в дозе 200 мг/сут. Кроме того, проведено локальное введение ГК.

В мае 2020 г. в связи с выявленной лейкопенией гематологом по месту жительства установлен диагноз «вторичная лейкопения лекарственного генеза (0,5 тыс./мкл)». При дополнительном обследовании (трепанобиопсия) Т-клеточный лейкоз исключен. В связи с лейкопенией доза ЛЕФ снижена до 10 мг/сут, затем препарат был отменен. Как следствие, отмечена нормализация числа лейкоцитов в клиническом анализе крови. Проводилась монотерапия ГХ в дозе 200 мг/сут с недостаточным эффектом.

С октября 2020 г. обострение РА.

В декабре 2020 г. ВН составила менее 150 МЕ/мл. В связи с недостаточной эффективностью терапии ГК

12 апреля 2021 г. инициирована терапия голимумабом (ГЛМ) в дозе 50 мг/мес с положительным эффектом, который сохранялся до апреля 2021 г. В дальнейшем наблюдалось постепенное уменьшение его эффекта.

В октябре 2021 г. при госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой препарат был заменен на этанерцепт, однако значимого эффекта не отмечено.

В декабре 2021 г. обострение увеита.

После консультации инфекциониста 27 декабря 2021 г. установлен следующий диагноз: хронический вирусный гепатит В без D-агента, фаза репликации (ВН < 150 МЕ/мл), биохимически неактивный. Фиброз печени отсутствует – стадия F0 по шкале METAVIR. Назначена терапия энтекавиром в дозе 0,5 мг/сут.

На 9 февраля 2022 г. ВН менее 150 МЕ/мл.

В связи с недостаточной эффективностью проводимой антиревматической терапии 1 марта 2022 г. назначен селективный ингибитор янус-киназы упадацитиниб (УПА). На фоне лечения состояние значительно улучшилось.

Тотальное эндопротезирование коленного сустава выполнено 10 июня 2022 г. По рекомендации оперирующего врача и с согласия ревматолога в периоперационном периоде УПА был отменен на три недели. В ходе операции переливания крови и ее компонентов не потребовалось. Послеоперационный период протекал без особенностей.

В начале сентября 2022 г. пациентка отметила нарастание общей слабости и недомогание. Осмотрена терапевтом. Данных в пользу острого респираторного заболевания не получено. Клинический анализ крови: лейкоциты – 9,6 тыс./мкл, лейкоцитарная формула без особенностей, остальные показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови: повышение глюкозы до 7,54 ммоль/л, остальные показатели, включая АЛТ, АСТ, креатинин, общий белок, билирубин, мочевую кислоту, в пределах нормы. ВН на 21 сентября 2022 г. составила $1,3 \times 10^2$ МЕ/мл, что соответствует критериям НВV-р (рост показателя более чем на 2 десятичных логарифма по сравнению с предыдущим измерением). С учетом неэффективности энтекавира, лечение которым с 2019 г. не прерывалось, назначен тенофовир. УПА временно отменен (решение лечащего врача совпало с перерывом в лечении по административным причинам). В контрольных анализах от 3 декабря 2022 г.: ВН – ниже порога определения, анти-НВе+, НВеAg-, анти-НВsAg-, фиброэластометрия печени – стадия F0 по шкале METAVIR. Терапия УПА и тенофовиром продолжена. На момент сдачи настоящей статьи в печать имела место низкая активность РА.

Обсуждение

В ноябре 2022 г. экспертами Европейского альянса ассоциаций ревматологов были опубликованы рекомендации по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых пациентов с ИВРЗ [2], согласно которым все больные, которым планируется лечение стандартными базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тсБПВП), ГИБП, другими иммунодепрессантами и ГК



(в зависимости от дозы и продолжительности), должны быть обследованы на наличие HBV. Показанием к проведению скрининга является и факт рискованного поведения («внутривенная» наркомания, множественные и беспорядочные половые контакты), а также ВИЧ-инфекция, HBV-инфицированные половые партнеры или домохозяйцы, потребность в гемодиализе, прибытие из регионов с высокой (2% и более) распространенностью HBV-инфекции [3]. Стандартный скрининг HBV-статуса включает определение HBsAg, анти-HBc и анти-HBs. Аналогичный объем исследований также считают целесообразным эксперты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [4] и Канадской ассоциации ревматологов [5], хотя последние рекомендуют скрининг только перед началом терапии ГИБП. Всех носителей HBsAg, включая тех, кто не принимает ГИБП, целесообразно направлять к гепатологу для рассмотрения вопроса о противовирусной профилактике [6]. Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV представлена в табл. 1 [7].

Данные о вероятности HBV-р при лечении антиревматическими препаратами постоянно систематизируются и обновляются. Наиболее полными долгое время считались опубликованные в 2015 г. рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association – AGA) по профилактике и лечению HBV-р у больных онкологическими и системными воспалительными заболеваниями (включая ИБПЗ) [8], которые в модифицированном и дополненном виде представлены в табл. 2 [8–20].

В первую очередь причиной HBV-р считается усиление репликации вируса в условиях иммуносупрессии, а также повышенная продукция белковых антигенов, которые экспрессируются в том числе на поверхности гепатоцитов. После прекращения иммуносупрессивной терапии наблюдается восстановление иммунной системы (синдром иммунного рикошета), которая осуществляет массивный лизис гепатоцитов, инфицированных вирусом, что часто приводит к обострению гепатита [21]. В описанном выше случае, согласно существующим клиническим рекомендациям, УПА был отменен в течение трех недель в связи с проведением оперативного лечения (тотальное эндопротезирование коленного сустава) с целью снижения риска тромбообразования. Однако за все время наблюдения повышения АЛТ и АСТ не отмечено.

Еще одним фактором, способствующим HBV-р, является снижение, вплоть до потери, защитных антител к поверхностному антигену HBV (анти-HBs) [22–24]. Применение различных антиревматических препаратов (ГК, СБПВП, тСБПВП, ГИБП) требует дифференцированного подхода. ГК, назначаемые в высоких дозах, оказывают иммуносупрессивное воздействие за счет ингибирования цитотоксической функции Т-клеток [25]. Геном HBV содержит ГК-чувствительные регуляторные элементы транскрипции, которые могут активироваться при лечении ГК [26]. Проблема HBV-р в первую очередь актуальна при назначении ГК в дозе 20 мг/сут и более [9, 27–32]. Однако прием этих препаратов сам по себе может быть фактором риска HBV-р. Так, согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, проведенного W.T. Lin и соавт., преднизолон в дозе более 5 мг/сут был независимым предиктором HBV-р у пациентов с системной красной волчанкой [17]. Необходимо отметить, что частота HBV-р при лечении ГК в низкой дозе у пациентов с другими ИБПЗ еще недостаточно изучена. Риск HBV-р при применении БПВП (МТ, ЛЕФ, ССЗ, ГХ и азатиоприна) считается низким. Однако недавно получены данные о том, что у HBsAg+ пациентов при лечении ЛЕФ риск HBV-р повышен [33].

В течение последних лет было показано, что, несмотря на прямое подавление фактором некроза опухоли α (ФНО-α) репликации HBV, риск HBV-р при применении ингибиторов ФНО-α является умеренным – в пять раз меньше, чем при лечении тоцилизумабом [34].

Продемонстрирована высокая частота HBV-р при лечении ритуксимабом (РТМ) и абатацептом (АБА). В течение 67 828 человеко-месяцев наблюдения у 27 (5,5%) пациентов на фоне лечения этими ГИБП имела место реконверсия HBsAg (ркHBsAg). В другой работе риск ркHBsAg был обратно пропорционален концентрации анти-HBs [35]. T.Y. Lan и соавт. подтвердили, что РТМ часто вызывает HBV-р даже у полностью серонегативных больных [36]. Недавно опубликована самая крупная на сегодняшний день серия случаев HBV-р, развившейся при применении АБА. Данные случаи демонстрируют, что терапия АБА связана не только с относительно высокой частотой HBV-р, но и нередко с риском серьезной или даже смертельной HBV-р [37]. Особым случаем является последовательное получение нескольких препаратов из групп высокого риска. Так, в работе

Таблица 1. Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV

HBV-статус	HBsAg	Анти-HBs	HBеAg	Анти- HBе	Анти-HBс	АЛТ	ДНК HBV в сыворотке	ДНК HBV в печени
Хроническая инфекция:								
HBеAg+	+	–	+	–	+	↑	↑↑	+
HBеAg-	+	–	–	+	+	↑	↑	+
Неактивное носительство	+	–	–	+	+	N	–/↑	+
Перенесенная (past) инфекция	–	±	–	±	+	N	–/↑	+
Разрешившаяся (resolved) инфекция	–	±	–	±	±	N	–	+
Скрытая инфекция	–	±	–	±	±	N	–/↑	+
Поствакцинальный статус	–	+	–	–	–	N	–	–

Примечания: N – норма; «+» – наличие; «–» – отсутствие; «±» – возможное наличие; «↑» – повышение; «↑↑» – выраженное повышение; «–/↑» – незначительное повышение.



Таблица 2. Группы риска HBV-р в соответствии с рекомендациями AGA

Группы риска	Препараты, HBV-статус, риск HBV-р
Группа высокого риска (> 10%)	Анти-В-клеточные препараты: ритуксимаб*, офатумумаб, обинтузумаб: <ul style="list-style-type: none"> ■ HBsAg+/анти-НВс+: 30–60% ■ HBsAg-/анти-НВс+: > 10% Лефлуноמיד: <ul style="list-style-type: none"> ■ HBsAg +/анти-НВс+ или анти-НВс-: высокий риск, противопоказан ■ HBsAg-: нет данных Тоцилизумаб: <ul style="list-style-type: none"> ■ HBsAg+: 3 из 3, не получавших профилактики, 0 из 4, получавших профилактику ■ HBsAg-/анти-НВс: 1,6–8,0% Секукинумаб HBsAg+/анти-НВс+: 27,3% (без профилактического лечения) Тофациитиниб: <ul style="list-style-type: none"> ■ HBsAg+/анти-НВс+: 33–50% (без профилактического лечения, по другим данным, HBV-р у больных с HBsAg+ составляет 100%) ■ HBsAg-/анти-НВс+: 3,1% ГК-терапия ≥ 4 недель и дозе более 20 мг/сут HBsAg+/анти-НВс+: > 10% Циклофосфамид: <ul style="list-style-type: none"> ■ HBsAg+/анти-НВс+: > 10% ■ HBsAg-/анти-НВс+: 1,9%
Группа умеренного риска (1–10%)	Ингибиторы ФНО-α: этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб: <ul style="list-style-type: none"> ■ HBsAg+/анти-НВс+: 1–10% ■ HBsAg-/анти-НВс+: 1% Абатацепт, устекинумаб: <ul style="list-style-type: none"> ■ HBsAg+/анти-НВс+: 1–10% ■ HBsAg-/анти-НВс+: 1% Барицитиниб** HBsAg-/анти-НВс+: 1,8%
Группа низкого риска	Азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат: <ul style="list-style-type: none"> ■ HBsAg+/анти-НВс+: < 1% ■ HBsAg-/анти-НВс+: << 1% ГК внутрисуставно: <ul style="list-style-type: none"> ■ HBsAg+/анти-НВс+: << 1% ■ HBsAg-/анти-НВс+: << 1% ГК-терапия ≥ 4 недель (низкие дозы)***, состояние после пульс-терапии ГК HBsAg-/анти-НВс+: < 1% Микофенолата мофетил HBsAg-/анти-НВс+ (единичные публикации)
Данные отсутствуют или ограничены	Апремиласт (риск HBV-р при долгосрочном лечении сопоставим с приемом плацебо) Анакинра Гуселькумаб (наблюдение 12-месячного лечения гуселькумабом пациента с ладонно-подошвенным псориазом без HBV-р) Иксекизумаб (описаны 2 случая длительного лечения без HBV-р)

* В случае предшествующей терапии адалимумабом частота HBV-р составляет 100%.

** Данные четырех завершенных испытаний фазы III и одного продолжающегося длительного исследования (2890 пациентов получили по крайней мере одну дозу барицитиниба в фазе III), 215 пациентов со статусом HBsAg-/анти-НВс+.

*** Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон низкая (20 мг).

P.S. Kim и соавт. представлены примеры HBV-р у пациентов, принимавших АБА, которые ранее получали ингибиторы ФНО-α [38]. В нашем случае имело место последовательное переключение с одного ингибитора ФНО-α (голимумаб) на второй (этанерцепт), а затем на УПА, причем перерыв в приеме препаратов второй линии составил четыре месяца. Несмотря на отсутствие данных о статусе HBsAg у нашей больной, факт переключения, вероятно, сыграл свою роль, так как у HBsAg+-пациентов терапия ингибиторами ФНО-α ассоциируется с умеренным риском HBV-р. Данным о применении ингибиторов янус-киназ у HBsAg+-пациентов недостаточно. Примечательно, что в описываемом нами случае пациентка постоянно получала противовирусное профилактическое лечение. Как известно, при наличии хронического

вирусного гепатита В (повышение уровня АЛТ, ДНК HBV > 2000 МЕ/мл, воспалительно-некротические изменения в ткани печени) больному ИВРЗ показана противовирусная терапия, которая обычно проводится энтекавиром или тенофовиром. В большинстве опубликованных рекомендаций указано, что профилактику следует проводить всем кандидатам на иммуносупрессивную терапию, инфицированным HBV, за исключением пациентов, получающих терапию низкого риска, внутрисуставные ГК или пероральные ГК менее чем одну неделю [4, 6, 39, 40]. Противовирусную профилактику следует начинать за четыре недели до и продолжать через 6–12 месяцев после прекращения иммуносупрессивной терапии, а в случае применения препаратов высокого риска – через 12–18 месяцев. При перенесенной или разрешившейся инфекции



(HBsAg-/анти-НВс+), согласно мнению совета экспертов АГА, применяющие анти-В-клеточную терапию, а также ингибиторы ФНО- α , другие антицитокиновые препараты или умеренные или высокие дозы ГК в течение четырех недель и более должны получать противовирусную профилактику. Рекомендованные дозы и спектр противовирусных препаратов не различаются для пациентов с HBsAg-/анти-НВс+ и пациентов с HBsAg+, если базовый уровень ДНК HBV в сыворотке положительный [41]. Регулярная оценка ВН и уровня АЛТ показана каждые 4–12 недель во время лечения антиревматическими препаратами. У лиц с HBsAg-/антиНВс+ при лечении РТМ необходим мониторинг титра анти-НВс. Снижение титра таких антител предвещает сероверсию (появление HBsAg) и HBV-р. Больным, ранее не контактировавшим с HBV-инфекцией (HBsAg-/анти-НВс-/анти-НВс-),

рекомендуется вакцинация против гепатита В, особенно при наличии факторов риска, описанных выше [21]. Мониторинг титра анти-НВс целесообразен для определения степени защищенности пациента. Установлено, что HBV-р у пациентов с HBsAg-/антиНВс+ и титром анти-НВс > 100 МЕ/мл отсутствует. Кроме того, мониторинг позволяет своевременно регистрировать сероконверсию анти-НВс, которая с высокой долей вероятности является предиктором HBV-р [4].

Конфликт интересов

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9 (3): 156–166.
2. Fragoulis G.E., Nikiphorou E., Dey M., et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2022.
3. Gane E.J., Deray G., Liaw Y.F., et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2014; 146 (1): 138–146.e5.
4. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560–1599.
5. Bykerk V.P., Akhavan P., Hazlewood G.S., et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (8): 1559–1582.
6. Reddy K.R., Beavers K.L., Hammond S.P., et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015; 148 (1): 215–219.
7. Mok C.C. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018; 32 (6): 767–780.
8. Perrillo R.P., Gish R., Falck-Ytter Y.T. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015; 148 (1): 221–244.e3.
9. Xuan D., Yu Y., Shao L., et al. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy – a report of long-term follow-up of serial cases and literature review. *Clin. Rheumatol.* 2014; 33 (4): 577–586.
10. Chen Y.-M., Huang W.-N., Wu Y.-D., et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (5): 780–782.
11. Harigai M., Winthrop K., Takeuchi T., et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2020; 6 (1): e001095.
12. Wu Y.L., Ke J., Zhang B.Y., Zhao D. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis. *World J. Clin. Cases.* 2022; 10 (1): 12–22.
13. Wang S.T., Tseng C.W., Hsu C.W., et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. *Int. J. Rheum. Dis.* 2021; 24 (11): 1362–1369.
14. Lin Y.C., Chen Y.J., Lee S.W., et al. Long-term safety in HBsAg-Negative, HBcAb-positive patients with rheumatic diseases receiving maintained steroid therapy after pulse therapy. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (15): 3296.
15. Chiu H.Y., Hui R.C., Huang Y.H., et al. Safety profile of secukinumab in treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C: a multicentric prospective cohort study. *Acta Derm. Venereol.* 2018; 98 (9): 829–834.
16. Kuo M.H., Tseng C.W., Lu M.C., et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing tocilizumab-containing treatment. *Dig. Dis. Sci.* 2021; 66 (11): 4026–4034.
17. Lin W.T., Chen Y.M., Chen D.Y., et al. Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus.* 2018; 27 (1): 66–75.
18. Koutsianas C., Thomas K., Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2020; 12: 1759720X20912646.
19. Busa S., Kavanaugh A. Drug safety evaluation of apremilast for treating psoriatic arthritis. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (6): 979–985.
20. Kuo M.H., Tseng C.W., Lee C.H., et al. Moderate risk of hepatitis B Virus reactivation in HBsAg-/HBcAb+ carriers receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 2456.



21. Белов Б.С., Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита В и ревматические болезни. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (2): 207–213.
22. Hung M.H., Tien Y.C., Chiu Y.M. Risk factors for losing hepatitis B virus surface antibody in patients with HBV surface antigen negative/surface antibody positive serostatus receiving biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs: a nested case-control study. Adv. Rheumatol. 2021; 61 (1): 22.
23. Tien Y.C., Yen H.H., Li C.F., et al. Changes in hepatitis B virus surface antibody titer and risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients undergoing biologic therapy for rheumatic diseases: a prospective cohort study. Arthritis Res. Ther. 2018; 20 (1): 246.
24. Pei S.N., Ma M.C., Wang M.C., et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. Ann. Hematol. 2012; 91 (7): 1007–1012.
25. Guo L., Wang D., Ouyang X., et al. Recent advances in HBV reactivation research. Biomed. Res. Int. 2018; 2018: 2931402.
26. Taves M.D., Ashwell J.D. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. Nat. Rev. Immunol. 2021; 21 (4): 233–243.
27. Gwak G.-Y., Koh K.C., Kim H.-Y. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. Clin. Exp. Rheumatol. 2007; 25 (6): 888–889.
28. Zhong Z., Liao W., Dai L., et al. Average corticosteroid dose and risk for HBV reactivation and hepatitis flare in patients with resolved hepatitis B infection. Ann. Rheum. Dis. 2022; 81 (4): 584–591.
29. Wong G.L., Wong V.W., Yuen B.W., et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after corticosteroid treatment in patients with previous hepatitis B virus exposure. J. Hepatol. 2020; 72 (1): 57–66.
30. Zanati S.A., Locarnini S.A., Dowling J.P., et al. Hepatic failure due to fibrosing cholestatic hepatitis in a patient with pre-surface mutant hepatitis B virus and mixed connective tissue disease treated with prednisolone and chloroquine. J. Clin. Virol. 2004; 31 (1): 53–57.
31. Nakanishi K., Ishikawa M., Nakauchi M., et al. Antibody to hepatitis B e positive hepatitis induced by withdrawal of steroid therapy for polymyositis: response to interferon-alpha and cyclosporin A. Intern. Med. 1998; 37 (6): 519–522.
32. Cheng J., Li J.B., Sun Q.L., Li X. Reactivation of hepatitis B virus after steroid treatment in rheumatic diseases. J. Rheumatol. 2011; 38 (1): 181–182.
33. Tan J., Zhou J., Zhao P., Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. Clin. Rheumatol. 2012; 31 (8): 1169–1175.
34. Gremese E., Gasbarrini A., Ferraccioli G. HBV and targeted synthetic (ts)DMARDs: what have we learned from bDMARDs and tsDMARDs? RMD Open. 2020; 6 (1): e001171.
35. Chen M.H., Lee I.C., Chen M.H., et al. Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease. Ann. Rheum. Dis. 2021; 80 (11): 1393–1399.
36. Lan T.Y., Lin Y.C., Tseng T.C., et al. Risk of Hepatitis B Virus (HBV) reactivation in HBsAg-negative, Anti-HBc-negative patients receiving rituximab for autoimmune diseases in HBV endemic areas. Gut Liver. 2022.
37. Wang J., Zhang X., Geng X., et al. Risk of hepatitis B virus reactivation following treatment with abatacept: a retrospective study of international pharmacovigilance databases. EClinicalMedicine. 2022; 48: 101425.
38. Kim P.S., Ho G.Y., Prete P.E., et al. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. Arthritis Care Res. 2012; 64 (8): 1265–1268.
39. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J. Hepatol. 2012; 57 (1): 167–185.
40. Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K., et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol. Int. 2016; 10 (1): 1–98.
41. Akiyama S., Cotter T.G., Sakuraba A. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with autoimmune diseases undergoing non-tumor necrosis factor-targeted biologics. World J. Gastroenterol. 2021; 27 (19): 2312–2324.

Reactivation of Chronic Hepatitis B in a Patient with Rheumatoid Arthritis

G.I. Gridneva, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, E.S. Aronova, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Galina I. Gridneva, gigridneva@mail.ru

The problem of hepatitis B reactivation in patients with rheumatology profile has been and remains relevant due to the widespread use of various immuno-suppressive drugs. As new drugs are introduced into practice, there is a need to clearly understand the likelihood of HBV reactivation and personalize the management of such patients. A case of reactivation of HBV infection in a patient treated with upadacitinib and prophylactic with entecavir is presented. This review briefly summarizes the latest data on the mechanisms of HBV reactivation and the relative frequency of HBV reactivation, associated with various antirheumatic drugs.

Key words: chronic hepatitis B, HBsAg, reactivation, rheumatoid arthritis, upadacitinib



Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов у больных аксиальным спондилоартритом для подавления острого костномозгового воспаления в крестцово-подвздошных суставах

М.К. Курбанмагомедов, А.С. Старкова, Ш.Ф. Эрдес, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Магомед Курбанмагомедович Курбанмагомедов, kmk05st@mail.ru

Для цитирования: Курбанмагомедов М.К., Старкова А.С., Эрдес Ш.Ф. Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов у больных аксиальным спондилоартритом для подавления острого костномозгового воспаления в крестцово-подвздошных суставах. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-12-18

Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов в повседневной терапевтической практике не приветствуется и часто вызывает отторжение из-за потенциальной возможности развития разных нежелательных явлений. Однако при аксиальном спондилоартрите данные лекарственные средства выполняют роль не только симптоматической, но и модифицирующей течение болезни терапии. Их следует назначать на срок, значительно превышающий указанный в инструкции по применению препарата.

В статье представлены клинические случаи приема разных нестероидных противовоспалительных препаратов в течение трех месяцев и более. На фоне многомесячного непрерывного использования отмечены не только хорошая клиническая эффективность, но и отсутствие нежелательных явлений.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, сакроилиит, остеит

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) основной массой пациентов, да и нередко врачами воспринимаются в качестве анальгетических средств, реже – в качестве жаропонижающих, то есть в первую очередь в качестве симптоматических средств. При этом на подсознательном уровне необходимость их длительного приема часто вызывает отторжение и у пациентов, и у врачей.

Однако существуют заболевания, при которых НПВП играют более важную роль. К таковым прежде всего относятся аксиальные спондилоартриты (аксСпА).

Аксиальные спондилоартриты – спондилоартриты с преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС) [1], наиболее известным представителем которых является анкилозирующий спондилит (АС), известный как болезнь Бехтерева. В свою очередь спондилоартриты представляют

собой группу хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов и энтезисов, характеризующуюся общими клиническими, рентгенологическими/магнитно-резонансно-томографическими (МРТ) и генетическими особенностями.

В настоящее время НПВП при аксСпА рассматриваются в качестве патогенетических, иногда даже в качестве базисных препаратов [2], которые помимо уменьшения боли и воспаления могут тормозить прогрессирование болезни. Именно поэтому при данном прогредиентно текущем хроническом заболевании лечение обязательно должно проводиться длительно, то есть его сроки должны быть на порядок больше, чем указано в инструкциях по применению НПВП. Это подчеркивается во всех клинических рекомендациях по ведению больных аксСпА, как отечественных [2], так и зарубежных [3, 4]. Как следствие, остро встает вопрос, связанный с вызываемыми



НПВП нежелательными явлениями. Однако нежелательные явления обычно преодолимы и не столь ужасны, как это принято считать.

При длительном применении НПВП можно не только достичь клинической ремиссии, но и подавить внутрикостное воспаление (остеит) в КПС [5, 6] и замедлить рентгенологическое прогрессирование сакроилиита, то есть прогрессирование аксСпА.

Ниже приведены пять примеров из клинической практики, подтверждающие эффективность очень длительного использования НПВП для лечения аксСпА и АС, а также для подавления активного (неинфекционного) остеита КПС.

Клиническая практика

Клинический случай 1. Пациент К., 26 лет. Впервые обратился в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в декабре 2021 г. с жалобами на боли воспалительного характера в поясничном отделе позвоночника, перемежающиеся боли в ягодицах, боли в нижнечелюстных суставах при жевании. Боли в пояснице появились два года назад и постепенно нарастали по интенсивности. Боли в ягодицах пациент отмечает последние полгода. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ) всегда были нормальными. Выявлен антиген HLA-B27. На МРТ КПС определялись обширные очаги костномозгового воспаления (остеит) с обеих сторон (рис. 1). Исходя из анализа семейного анамнеза установлено, что у отца и брата имеет место анкилозирующий спондилит.

При осмотре состояние пациента было расценено как относительно удовлетворительное, кожные покровы чистые, подвижность всех отделов позвоночника и суставов в пределах возрастной нормы, пальпация суставов безболезненная. Индекс активности АС (Bath AS Disease Activity Index – BASDAI) – 3,9 балла.

Установлен диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный, ранняя стадия, умеренная активность.

Был назначен эторикоксиб (препарат Аркоксия) в дозе 90 мг/сут длительно.

При повторном осмотре через полгода (май 2022 г.) пациент не предъявлял жалоб. Боли нивелировались уже через неделю постоянного приема назначенного препарата и в дальнейшем не возобновлялись. СОЭ и уровень СРБ были в пределах нормы. На МРТ КПС признаки острого воспаления в области суставов отсутствовали (рис. 2). С момента предыдущего приема больной постоянно принимал эторикоксиб в назначенной дозе. Проведенная через месяц от начала лечения фиброгастродуоденоскопия не выявила патологических изменений в желудочно-кишечном тракте. Показатели печеночных проб были в пределах нормы.

Следует также отметить, что на фоне постоянного приема НПВП в течение полугода в КПС не развилась и жировая дистрофия, хотя появились первые мелкие эрозии суставов (рис. 3).

В результате осмотра диагноз остался без изменений, однако было констатировано развитие полной (клинико-лабораторно-МРТ) лекарственной ремиссии.

Клинический случай 2. Пациентка Б., 31 год. Считает себя больной с 2006 г. (с 17 лет), когда впервые появились боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией в правую ногу до колена. Получала терапию НПВП по требованию, то есть при усилении боли. В 2019 г. отмечено значимое обострение: усилились боли в спине, увеличилась скованность,

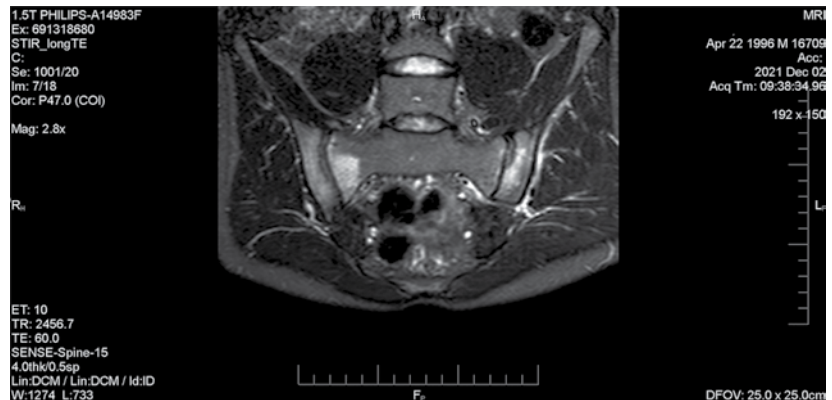


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма КПС пациента К. в режиме STIR за декабрь 2021 г. (определяются очаги острого костномозгового воспаления в области обоих суставов (гиперинтенсивные сигналы) в режиме жироподавления)

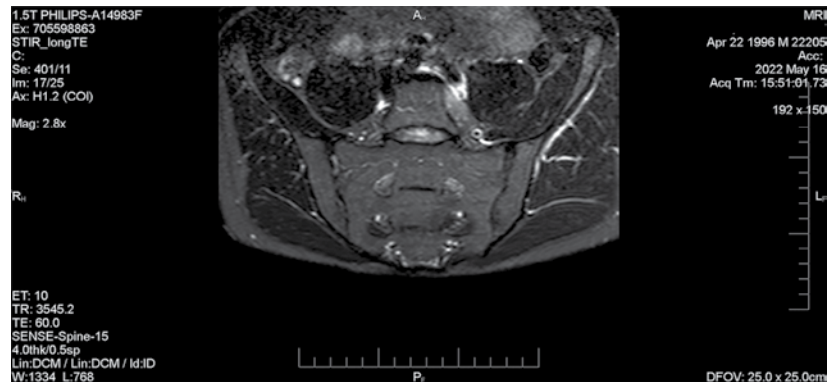


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма КПС пациента К. в режиме STIR через 6,5 месяца (очаги активного костномозгового отека (остеита) в области суставов не определяются)



Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма КПС пациента К. в режиме T1 через полгода (признаки жировой дегенерации не выявляются, однако имеются небольшие единичные узурры (указаны стрелками))



появились боли в правом плечевом суставе. Выявлен HLA-B27-антиген, на обзорном снимке таза обнаружен левосторонний сакроиит I и II стадий, по описанию МРТ крестцово-подвздошных суставов – двусторонний активный сакроиит. СРБ – 40 мг/л.

По месту жительства был установлен диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный, ранняя стадия, высокая активность.

Назначена терапия сульфасалазином в дозе 2 г/сут и этодолаком (препаратом Нобедолак) в постоянном режиме.

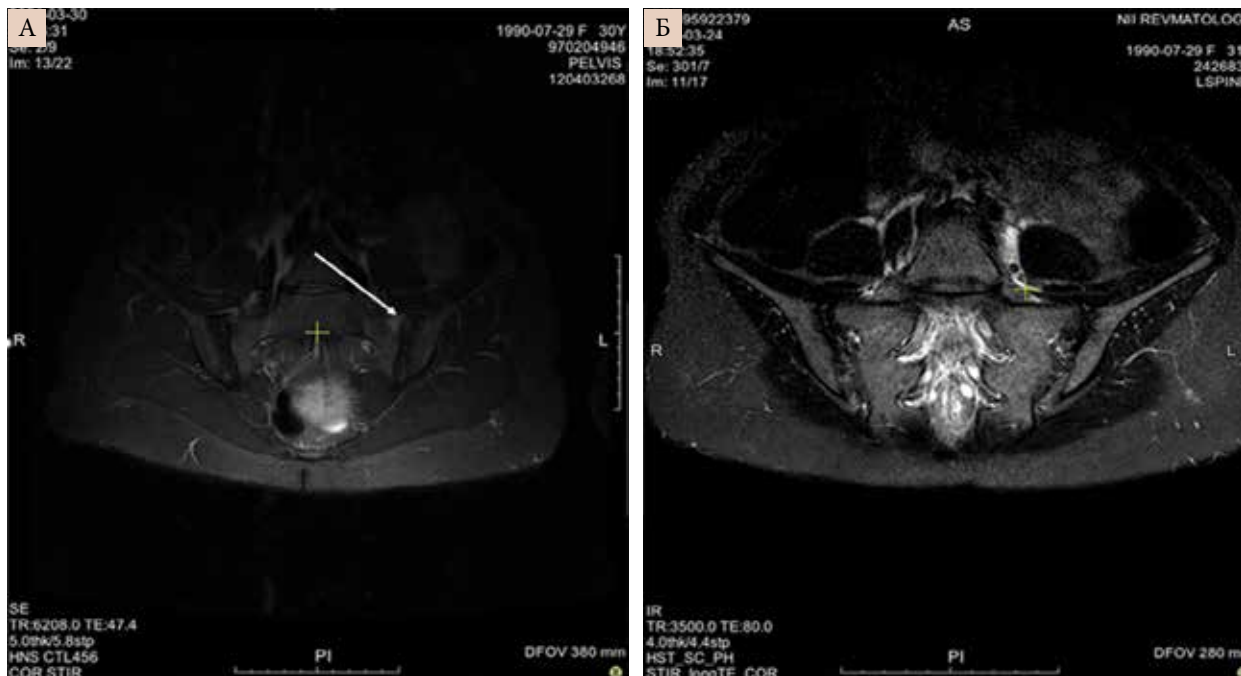


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма КПС пациентки Б. в режиме STIR в марте 2021 г. (А) (стрелка указывает на активный остеит в левом суставе) и через год (Б) (признаки остеита отсутствуют)



Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма КПС пациентки Б. в режиме T1 в 2021 г. (А) (активное воспаление) и через год (Б) (на месте предшествующего активного воспаления определяется жировая дегенерация)



Пациентка получала указанную выше терапию до весны 2020 г. В июне 2021 г. развился ОС-увеит, передний активный с гипопионом. В декабре того же года отмечено усиление боли в пояснично-крестцовом и грудном отделах позвоночника. Лабораторное исследование от 1 декабря 2021 г.: СРБ – 4,8 мг/л, СОЭ по Вестергерну – 34 мм/ч, аспаргатаминотрансфераза – 26 ед/л, аланинаминотрансфераза – 21 ед/л. По данным МРТ КПС от марта 2021 г., признаки активного левостороннего сакроилиита (рис. 4А).

Назначена терапия эторикокибром (препаратом Аркоксиа) в дозе 90 мг/сут и сульфасалазином в дозе 2 г/сут. В марте 2022 г. в связи с обострением больная Б. была госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой. При поступлении жаловалась на боль в правом тазобедренном суставе, боль в шейном и грудном отделах позвоночника, утреннюю скованность в позвоночнике в течение двух часов.

При осмотре состояние расценено как относительно удовлетворительное. Артритов нет. Болезненность при пальпации в области КПС с двух сторон. Позвоночные индексы: расстояние «подбородок – грудина» – 3 см, подвижность шейного отдела – 45° с двух сторон, экскурсия грудной клетки – 2,5 см, проба Шобера – 2,0 см, расстояние между лодыжками – 100 см, BASDAI – 4,6 балла, индекс активности анкилозирующего спондилита (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS) – 1,5 балла. Ширина глазных щелей D = S. Величина зрачков D = S, симметричные. Зрачковые рефлексы на свет, на аккомодацию, на конвергенцию живые. СОЭ – 10 мм/ч, СРБ – 0,8 мг/л. По данным фиброгастродуоденоскопии, признаков поражения желудка и двенадцатиперстной кишки не обнаружено. На МРТ КПС признаков активного сакроилиита не выявлено (рис. 4Б), однако на месте предшествующего воспаления отмечены признаки хронического сакроилиита (рис. 5).

Клинический случай 3. Пациент И., 31 год. Дебют заболевания произошел в 2017 г. с боли в грудном и поясничном отделах позвоночника. В 2020 г. наблюдалось усиление боли и появление скованности. При обследовании выявлена позитивность по HLA-B27, на МРТ – признаки двустороннего активного сакроилиита (рис. 6), повышение СРБ – до 11 мг/л, BASDAI – 5,4 балла, ASDAS-СРБ – 2,6 балла. Установлен диагноз: анкилозирующий спондилит. Начата терапия цефекоксибом (препаратом Целебрекс) в дозе 400 мг/сут.

В течение недели на фоне терапии пациент И. отметил значительное уменьшение выраженности боли и скованности. Через три месяца, по данным МРТ, наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения и регресса очагов остейта (рис. 7).

Клинический случай 4. Пациентка П., 23 года. Дебют заболевания отмечен в 2016 г. (в 16 лет). Именно тогда после длительной сидячей работы впервые появилась боль в области крестцово-подвздошных суставов. На фоне упражнений на растяжку и других физических упражнений боль купировалась. Зимой 2019 г. зафиксирован эпизод переднего увеита. В 2020 г. находилась в ремиссии. Летом 2021 г. снова возникла боль в области ягодиц.

При обследовании обнаружен HLA-B27-антиген. На МРТ КПС в августе 2021 г. выявлены признаки активного правостороннего сакроилиита (рис. 8).

В январе 2022 г. получила консультацию в НИИР им. В.А. Насоновой. Заподозрен анкилозирующий спондилит. Рекомендован постоянный прием цефекоксиба (препарата Дилакса) в дозе 400 мг/сут с хорошим клиническим эффектом в виде уменьшения боли в течение месяца. В марте 2022 г. повторный эпизод ОС-увеита. Назначена местная терапия с недостаточным эффектом. Через две не-



Рис. 6. Магнитно-резонансная томограмма КПС пациента И. в режиме STIR исходно (визуализируются очаги активного воспаления с двух сторон на фоне двусторонней жировой дегенерации и единичных эрозий в режиме T2)

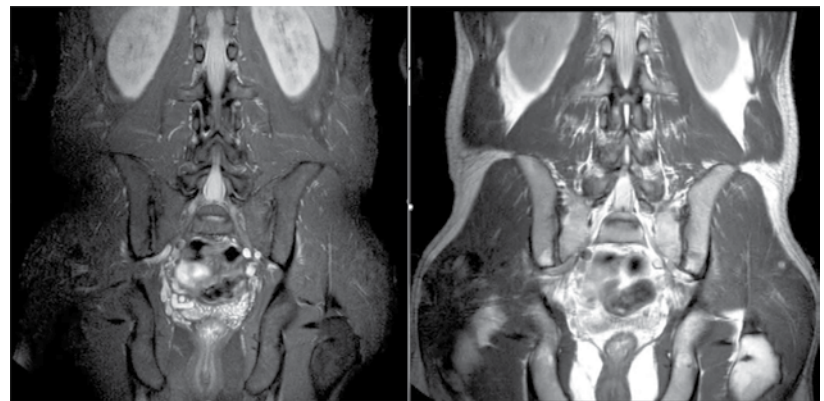


Рис. 7. Магнитно-резонансная томограмма КПС пациента И. в режиме T2 через три месяца (прослеживаются признаки усиления жировой дегенерации, несмотря на полный регресс активного воспаления (остейта) в режиме жироподавления)



дели произошел рецидив увеита. Назначен сульфасалазин в дозе 2 г/сут. После этого рецидивы не были отмечены. На фоне пятимесячного постоянного приема целекоксиба в дозе 400 мг/сут в мае 2022 г. при повторной МРТ выявлена положительная динамика в виде регресса активного остеита без формирования жировой дегенерации КПС (рис. 9). В анализах крови отклонений не обнаружено. Переносимость терапии расценена как удовлетворительная. *Клинический случай 5.* Пациент М., 22 года. Дебют заболевания в 2018 г. (в 17 лет) с острой боли в поясничном отделе позвоночника, которая в течение месяца купировалась на фоне физических упражнений. В феврале 2021 г. наблюдался эпизод энтероколита, через неделю – присоединение боли воспалительного характера в нижней части спины, перемежающаяся боль в области ягодич, боль и ограничение движений в тазобедренных суставах. При обследовании: СРБ – 96 мг/л, СОЭ – 37 мм/ч, HLA-B27-позитивный, на МРТ признаки активно-

го двустороннего сакроилита (рис. 10А), по данным ультразвукового исследования – двусторонний коксит, BASDAI – 6,3 балла, ASDAS-СРБ – 4,2 балла.

Установлен диагноз: анкилозирующий спондилит. Начата терапия нимесулидом (препаратом Нимесил) в дозе 200 мг/сут. На фоне ежедневного приема нимесулида в течение двух месяцев отмечено значительное уменьшение боли, уровня СРБ – до 7 мг/л, нормализация СОЭ – до 10 мм/ч, снижение активности процесса по BASDAI (2,8 балла) и ASDAS-СРБ (2,0 балла). На контрольном МРТ-исследовании крестцово-подвздошных сочленений через семь месяцев наблюдалась положительная динамика в виде регресса распространенных очагов активного воспаления (остеита) (рис. 10Б). Кроме того, по данным ультразвукового исследования, наметилась положительная динамика и в отношении коксита – шейечно-капсулярное пространство уменьшилось с 14,3 до 8,1 мм.

Обсуждение

Во всех рекомендациях по лечению аксСпА, в том числе в рекомендациях экспертов Американской коллегии ревматологов 2019 и 2022 гг., лидирующую позицию занимают НПВП, при этом подчеркивается преимущество постоянного приема перед приемом по требованию [7, 8]. Кроме того, не указан конкретный НПВП в качестве предпочтительного. Действительно, в практике ревматолога НПВП являются эффективными средствами контроля острой и хронической боли.

Вызываемые НПВП нежелательные явления не столь часты, страшны и тяжелы, как это обычно считается. Это убедительно иллюстрируют результаты всех клинических испытаний генно-инженерных биологических препаратов при АС. В данных исследованиях пациенты, формирующие группы плацебо, всегда получают НПВП, причем длительно – от трех до шести месяцев. Кроме того, при обсуждении результатов в отношении безопасности исследуемого препарата приводятся данные и по выявленным нежелательным явлениям, которые встречались и в группе сравнения. Практически во всех этих исследованиях было показано, что постоянное использование НПВП в течение нескольких месяцев очень редко приводило к развитию серьезных осложнений со сторо-

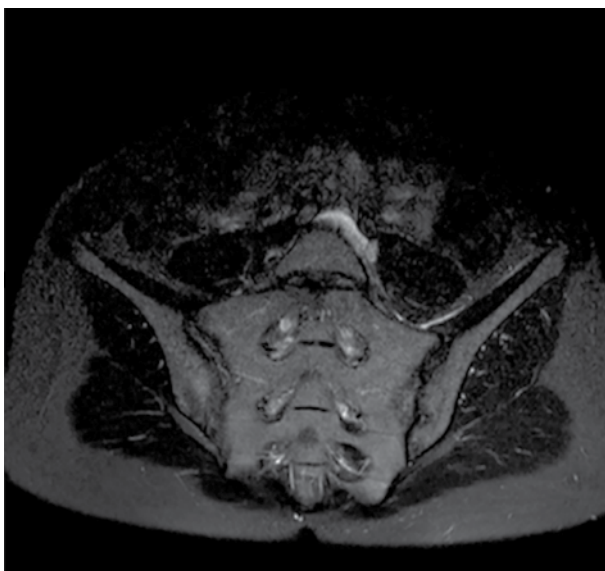


Рис. 8. Магнитно-резонансная томограмма КПС пациентки П. в августе 2021 г. (единичный очаг остеита в области правой подвздошной кости в режиме жироподавления)

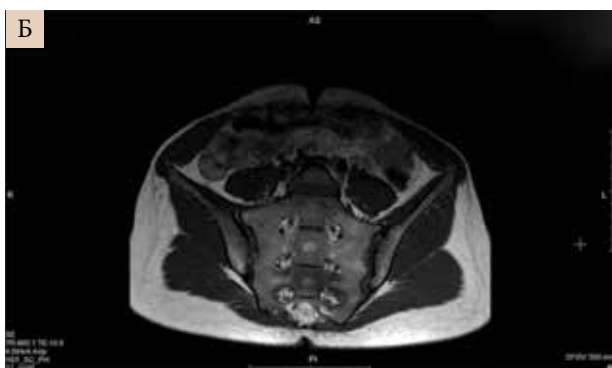
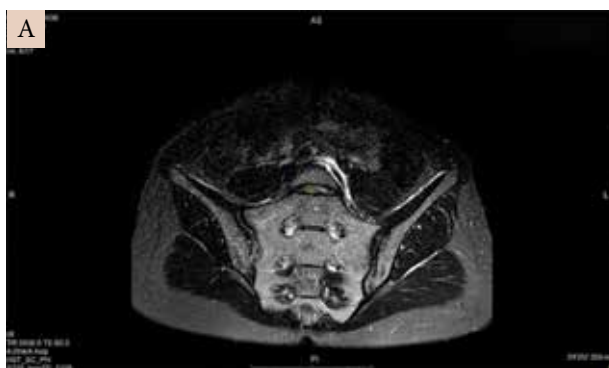


Рис. 9. Магнитно-резонансная томограмма КПС пациентки П. в мае 2022 г. (MP-сигнал в режиме STIR не изменен (А), сигнал от субхондральных отделов боковых масс крестца неоднородный в режиме T1 вследствие наличия участков жировой перестройки костного мозга (Б))



ны желудочно-кишечного тракта [9–11]. Следует подчеркнуть, что в этих исследованиях НПВП назначались на сроки, значительно превосходящие те, которые рекомендованы в инструкциях по их применению.

Известно, что НПВП при аксСпА используются не только как симптоматические, анальгетические и противовоспалительные, но и как базисные средства, которые могут модифицировать течение болезни. Было показано, что, например, напроксен способствует устойчивой частичной клинической ремиссии у трети пациентов с ранним аксСпА [12]. Установлено также, что при регулярном использовании в течение двух лет целекоксиба по сравнению с его применением по требованию в два раза замедляется рентгенологическое прогрессирование АС [8]. Безусловно, с появлением генно-инженерных биологических препаратов достигнут значительный прогресс в лечении аксСпА, однако НПВП не уступают им по эффективности. Так, в одном из последних исследований оценивались эффективность (в отношении активного воспаления по данным МРТ) и безопасность монотерапии целекоксибом и этанерцептом, а также их комбинации у 150 больных АС из трех медицинских центров Китая. Средний возраст пациентов составил 32,4 года, средняя продолжительность заболевания – 109 месяцев. Завершили 52-недельное исследование 133 (88,6%) участника. Частота ответа по шкале ASAS 20 (индексу эффективности лечения Международного общества по изучению спондилоартрита, 20%-ное улучшение) составила 44% для целекоксиба, 58% для этанерцепта и 84% для комбинации целекоксиба с этанерцептом [13].

Представленные нами клинические случаи активного и длительного использования НПВП подтверждают, что такая тактика способствовала не только быстрому уменьшению выраженности боли, достижению медикаментозной ремиссии болезни, но и исчезновению очагов активного воспаления (остеита) в костной ткани. Такой результат был ожидаем, поскольку отмечен именно у больных аксСпА [5, 14]. Кроме того, предполагаемые при длительном использовании НПВП нежелательные явления наблюдались редко. В наших клинических примерах не было зарегистрировано случаев развития нежелательных эффектов как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и со стороны сердечно-сосудистой системы и печени. Однако следует подчеркнуть, что развившаяся фобия у врачей в отношении небезопасного длительного применения НПВП, конечно, имеет под собой определенные основания. Поэтому такую тактику следует использовать только при уверенности в правильной постановке диагноза, учете всех факторов риска развития желудочно-кишечных осложнений и возможности постоянного мониторинга состояния пациента, что особенно подчеркнуто в последних клинических рекомендациях по использованию НПВП [2, 15].

Заключение

Приведенные данные позволяют сделать следующие выводы:

1) длительное использование НПВП при активном аксСпА является одной из обязательных терапевтических опций;

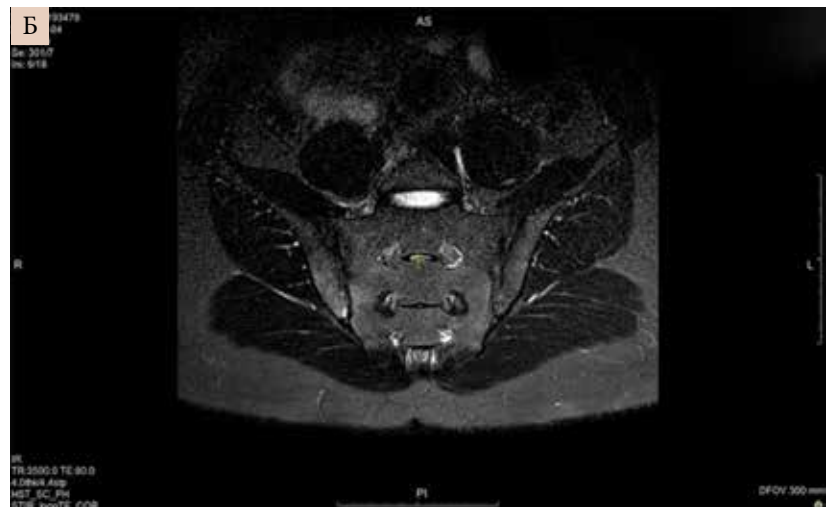
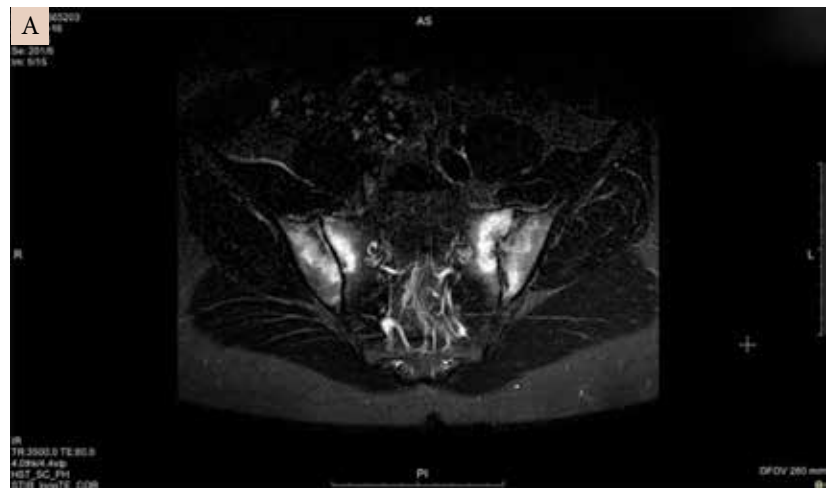


Рис. 10. Магнитно-резонансная томограмма КПС пациента М. исходно (А) (в режиме STIR интенсивность МР-сигнала от костных структур значительно усилена вдоль обоих КПС как со стороны крестца, так и со стороны подвздошных костей) и через семь месяцев (Б) (определяются слабо измененные в режиме STIR участки в субхондральных отделах крестца и подвздошных костей с обеих сторон)

2) длительное непрерывное использование НПВП при аксСпА в ряде случаев позволяет нейтрализовать воспаление в костной ткани и добиться клинической ремиссии;

3) при длительном использовании НПВП у больных аксСпА требуется постоянный мониторинг состояния для предотвращения развития нежелательных явлений;

4) длительное использование эторикоксиба, целекоксиба и нимесулида при аксСпА безопасно при учете факторов риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений и своевременном мониторинге состояния пациентов;

5) нерациональное назначение НПВП может быть причиной необоснованной замены потенциально эффективных (клинически и экономически) препаратов на более дорогостоящие средства. ☹



Литература

1. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (5): 84–88.
2. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (5): 474–484.
3. Ward M.M., Deodhar A., Gensler L.S., et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (10): 1599–1613.
4. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R., et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2017; 76 (6): 978–991.
5. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (3): 346–350.
6. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Нам И.Ф., Кирсанова Н.В. Эторикоксиб в лечении активного сакроилиита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (12): 42–47.
7. Эрдес Ш. Обновленные рекомендации ACR по ведению аксиального спондилоартрита. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (1): 112–116.
8. Wanders A., Heijde D., Landewé R., et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (6): 1756–1765.
9. Van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P., et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (2): 582–591.
10. Van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M.H., et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 (7): 2136–2146.
11. Inman R.D., Davis J.C.Jr., van der Heijde D., et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (11): 3402–3412.
12. Sieper J., Lenaerts J., Wollenhaupt J., et al. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. *Ann. Rheum. Dis*. 2014; 73 (1): 108–113.
13. Tu L., Zhao M., Wang X., et al. Etanercept/celecoxib on improving MRI inflammation of active ankylosing spondylitis: a multicenter, open-label, randomized clinical trial. *Front. Immunol*. 2022; 13: 967658.
14. Poddubnyy D., Listing J., Sieper J. Brief report: course of active inflammatory and fatty lesions in patients with early axial spondyloarthritis treated with infliximab plus naproxen as compared to naproxen alone: results from the infliximab as first line therapy in patients with early active axial spondyloarthritis trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (8): 1899–1903.
15. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (приложение 1): 1–29.

Long-Term Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Axial Spondyloarthritis to Suppress Acute Bone Marrow Inflammation in the Sacroiliac Joints

M.K. Kurbanmagomedov, A.S. Starkova, Sh.F. Erdes, MD, PhD, Prof.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Magomed K. Kurbanmagomedov, kmk05st@mail.ru

Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in daily therapeutic practice is not welcome and often causes rejection due to the potential for the development of a variety of adverse events. However, in axial spondyloarthritis, these drugs play the role of not only symptomatic therapy, but also modify the course of the disease. Therefore, they should be prescribed for a long period, much longer than that described in the instructions for the drug.

A brief description of clinical cases of the use of various non-steroidal anti-inflammatory drugs lasting 3 or more months is presented. Against the background of good clinical efficacy, adverse events did not develop during many months of continuous use.

Key words: axial spondyloarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, sacroiliitis, osteitis

IV Московский неврологический конгресс



Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта



здание правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

ОЧНО И ОНЛАЙН

Регистрация на сайте www.imfd.ru

**21-22
ИЮНЯ
2023**

ОРГАНИЗАТОР

Центр атеротромбоза

ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



Московский
государственный
медико-стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

ОРГАНИЗАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ИСПОЛНИТЕЛЬ





Оптимальный менеджмент коморбидных пациентов со спондилоартритами: фокус на сердечно-сосудистую безопасность

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н., Е.И. Маркелова, к.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Маркелова Е.И. Оптимальный менеджмент коморбидных пациентов со спондилоартритами: фокус на сердечно-сосудистую безопасность. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 20–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-20-27

Коморбидность и мультиморбидность характерны для ревматических заболеваний (РЗ) в целом. Коморбидности оказывают комплексное негативное влияние при РЗ. Они часто являются непосредственными причинами преждевременной смерти больных, могут способствовать тяжелому течению воспалительного процесса, снижают возможность выбора методов лечения. Спондилоартриты, такие как псориатический артрит (ПсА) и аксиальный спондилоартрит (аксСпА), также характеризуются частым развитием коморбидных состояний, в частности сердечно-сосудистой патологии. Этому способствует плейотропность эффектов ключевых провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 17А.

ИЛ-17А представляет собой универсальный провоспалительный цитокин Т-клеток. В то же время существуют данные о том, что ИЛ-17А участвует во многих других патологических процессах: ремоделировании костной ткани, развитии дисфункции эндотелия, формировании нестабильных атеросклеротических бляшек, ремоделировании желудочков сердца после ишемической атаки и др. Клинические данные подтверждают роль гиперпродукции ИЛ-17А в развитии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний. На примере препарата секукинумаб продемонстрировано, что ингибирование ИЛ-17А при ПсА и аксСпА сопровождается высоким уровнем сердечно-сосудистой безопасности и, вероятно, может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска.

Наряду с общепринятыми методами коррекции традиционных факторов риска терапия ингибиторами ИЛ-17А, в частности секукинумабом, может быть перспективным направлением эффективного менеджмента пациентов с СпА и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: спондилоартриты, аксиальный спондилоартрит, псориатический артрит, коморбидность, сердечно-сосудистый риск, интерлейкин 17А, секукинумаб

Введение

При ревматических заболеваниях (РЗ) коморбидность и мультиморбидность наблюдаются часто, причем развитие или прогрессирование сопутствующей патологии нередко находится в патогенетической взаимосвязи с активностью воспалительного процесса. Именно поэтому РЗ фактически могут рассматриваться как факторы риска возникновения различных общетерапевтических заболеваний [1].

Сложность патогенеза РЗ приводит к множественным патогенетическим перекрестам с другой патологией, поскольку активация иммунных механизмов и воспаление являются универсальными реакциями на воздействие внешней среды [2].

Сосуществующие с РЗ коморбидные состояния оказывают комплексное негативное влияние на организм. На примере ревматоидного артрита (РА) показано [2], что к серьезным последствиям коморбидности относятся:



- коморбидные заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистые – риск преждевременной смерти;
- коморбидные состояния, например метаболический синдром, ожирение, – риск торпидного течения воспалительного процесса и более тяжелого течения РЗ;
- коморбидные состояния – ограничения при выборе методов лечения, например наличие хронических инфекционных процессов может препятствовать назначению иммуносупрессивной терапии.

Наличие коморбидности и мультиморбидности имеет важное значение не только в ревматологической, но и в общей врачебной практике. Негативное влияние коморбидных состояний хорошо известно при самых разных заболеваниях.

Предложено несколько вариантов количественной оценки коморбидности. С этой целью наиболее широко используется индекс Charlson [3], разработанный М.Е. Charlson, профессором медицины, заведующей кафедрой общей внутренней медицины и председателем программы магистратуры в области клинической эпидемиологии и исследований служб здравоохранения в медицинском колледже Weill Cornell (Нью-Йорк, США) [4]. Исходя из оценки основных коморбидных состояний, а также возраста, с помощью данного индекса можно рассчитать прогноз риска смерти в ближайшие десять лет.

Мы использовали индекс Charlson для оценки влияния коморбидности на возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике ревматологического отделения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Ретроспективный анализ данных 218 пациентов, среди которых преобладали больные РА (38%) и спондилоартритами (СпА) (37%), показал, что генно-инженерные биологические препараты в отсутствие сопутствующей патологии назначались в 81,8% случаев, при наличии таковой – индекс Charlson 1–2 и 3 балла и выше – в 55,3 и 36,3% случаев соответственно. Таким образом, коморбидность оказывает непосредственное влияние на применение биологической терапии у больных РЗ, что ограничивает возможность контроля активности заболевания [5].

Результаты нашего исследования наряду с результатами многих других исследований подчеркивают значимость оценки коморбидности у больных СпА. Роль сопутствующей патологии при СпА, которыми часто страдают лица молодого возраста, до сих пор недооценивается, хотя ее значение не менее важно, чем при РА и других РЗ.

Коморбидные состояния при спондилоартритах и их значение

К группе СпА относят пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), включая анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА, а также с периферическими СпА, наиболее частым и типичным представителем которых является псориатический артрит (ПсА).

Распространенность коморбидности среди лиц, страдающих СпА, весьма значительна и выше, чем в общей популяции. Так, в международном исследовании ASAS-COMOSPA с участием 3984 больных СпА из 22 стран четырех континентов установлено, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (АГ) – 34%, гиперхолестеринемия – 27%, остеопороз – 13% и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – 11% [6]. Авторы исследования также отметили широкую распространенность курения – 29% случаев. Коморбидность приводит к более выраженным функциональным нарушениям, ухудшению качества жизни, повышенному риску нетрудоспособности и смерти [7, 8].

Согласно рекомендациям экспертов Европейской лиги против ревматизма, в отношении регистрации, скрининга и профилактики сопутствующих заболеваний при хронических воспалительных РЗ в клинической практике СпА относятся к заболеваниям, требующим специального контроля над коморбидными состояниями [9]. При СпА, так же как при РА и многих других РЗ, на первом месте по значимости стоят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт и разнообразную цереброваскулярную патологию, заболевания периферических сосудов и венозную тромбоэмболию. Это связано с повышением риска смертельного исхода от ССЗ, занимающего ведущее место в структуре общей смертности [10].

Доказано, что у больных ПсА увеличен риск развития ССЗ по сравнению с общей популяцией [11]. Метаанализ 11 крупных исследований продемонстрировал, что у пациентов с ПсА по сравнению с общей популяцией риск развития ССЗ выше на 43%, ОИМ, цереброваскулярных заболеваний, сердечной недостаточности – на 68% [12]. Датское общенациональное исследование, в которое был включен 34 371 пациент с легкой формой псориаза и 2621 – с тяжелой, в том числе 607 больных ПсА, показало, что заболеваемость ССЗ и смертность от них возрастает у лиц с псориазом и ПсА, при этом указанные риски сопоставимы с таковыми при сахарном диабете [4].

В рамках российского исследования РЕМАРКА [14] при оценке традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (ТФР) у пациентов с ранним ПсА (медиана возраста – 36 (27–46) лет, медиана длительности заболевания – 5 (3–7) месяцев) у 44% была выявлена АГ, у 56% – абдоминальное ожирение, у 64% – факт курения, у 56% – дислипидемия. Сочетание трех и более ТФР ССЗ обнаружено у 48% пациентов. При ультразвуковом исследовании сонных артерий атеросклеротические бляшки обнаружены у 32% больных, увеличение толщины комплекса «интима – медиа» более 0,9 мм также у 32%.

Несмотря на более молодой возраст пациентов с аксСпА, коморбидные состояния у них встречаются часто и отягощают течение болезни. У стра-



дающих АС повышен риск возникновения множественных сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые, неврологические, легочные, желудочно-кишечные, эндокринные, гематологические и психические. Однако чаще всего наблюдаются АГ и язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта [15]. Китайские исследователи при наблюдении за 4794 больными АС в возрасте от 18 до 45 лет обнаружили, что даже в такой молодой популяции риск развития ИБС примерно в полтора раза выше по сравнению с общей популяцией, при этом риск возростал по мере увеличения продолжительности патологии [16].

Кластерный анализ коморбидных состояний у пациентов с аксСпА показал, что наиболее распространенными коморбидными кластерами были те, в которых доминировали АГ/ИБС и депрессия/тревожность. Кроме того, кластеры депрессии/тревожности и фибромиалгии/синдрома раздраженного кишечника были связаны с более низкими показателями качества жизни [17].

В крупном международном исследовании установлено, что коморбидные заболевания при СпА отрицательно влияли на физическую функцию, работоспособность и качество жизни [18], поэтому их важно учитывать в повседневной клинической практике.

На сегодняшний день разными группами экспертов разработаны разные варианты чек-листов для оценки коморбидных состояний при аксСпА [19, 20]. Реальную значимость этих методов еще предстоит установить.

Таким образом, становится общепринятым, что оценка коморбидных состояний при СпА должна внедряться в клиническую практику. Другим важным аспектом является возможность вторичной профилактики прогрессирования коморбидной патологии с помощью современной патогенетической терапии.

Патогенез спондилоартритов и коморбидность

Считается, что симптоматика СпА развивается как следствие активации воспалительных путей, вызванных дисбиозом кишечника, механическим стрессом и генетическими факторами [21]. Патогенетически близкие процессы происходят в коже при псориазе, кишечнике, суставах и энтезисах, что подчеркивает

близость механизмов, лежащих в основе всех СпА, несмотря на значительное клиническое разнообразие. В коже стрессированные кератиноциты высвобождают ДНК. Это стимулирует дендритные клетки, которые запускают дифференцировку Т-хелперов (Th) 1 и 17. Активированные Th1- и Th17-лимфоциты в свою очередь высвобождают интерлейкин (ИЛ) 12, 17 и 22, а также фактор некроза опухоли (ФНО), которые способствуют пролиферации кератиноцитов и развитию воспаления. В кишечнике наблюдается микробный дисбиоз, который может вызвать воспаление в подвздошной кишке и стимулировать Th17 к высвобождению ИЛ-23, участвующего в активации Т-лимфоцитов. При травме или биомеханическом стрессе в месте прикрепления сухожилия (энтезис) высвобождается ИЛ-23, который активирует Th17 и индуцирует выброс цитокинов, таких как ИЛ-22 и ФНО, что приводит к воспалению, эрозированию и аномальному формированию кости. ИЛ-22 и другие факторы стимулируют дифференцировку мезенхимальных клеток в остеобласты, образующие энтезофиты в периферических энтезах и суставах и синдесмофиты в позвоночнике [22].

Исследования различного дизайна подтвердили, что ось цитокинов ИЛ-23/ИЛ-17 играет важнейшую роль в патогенезе СпА. Особый вариант ремоделирования костной ткани (костный фенотип), который имеет место при ПсА и АС, – потеря костной массы, появление костных эрозий и даже остеолиза, и в то же время новообразование периостальной и энтезиальной костей с формированием остеофитов/синдесмофитов, вероятно, является результатом совместного воздействия этих цитокинов на кость. За последние годы появилось все больше доказательств, что семейство ИЛ-17, а именно ИЛ-17А, может рассматриваться как ключевое при СпА [23].

ИЛ-17А представляет собой универсальный провоспалительный цитокин Т-клеток, синтез которого может модулироваться элементами как врожденного, так и приобретенного иммунитета. ИЛ-17А стимулирует хроническое пролиферативное воспаление и активно влияет на метаболизм костной ткани. Многогранное воздействие ИЛ-17А на разные популяции иммунных и неиммунных клеток может обуславливать развитие коморбидных состояний параллельно с основным заболеванием (рис. 1) [21].

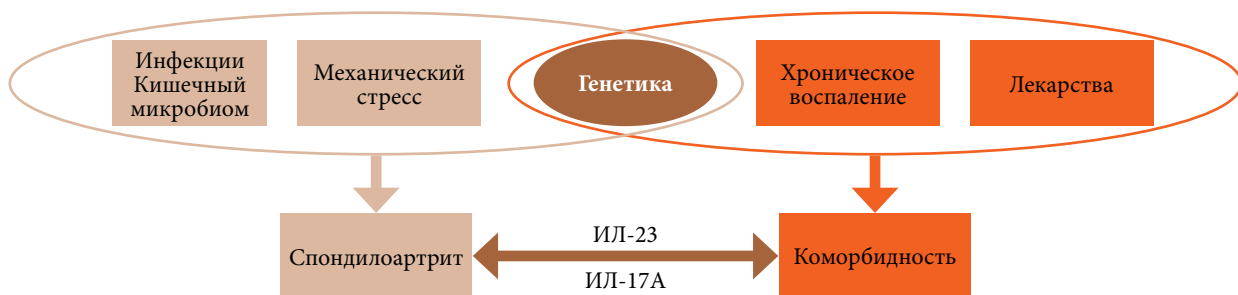


Рис. 1. Связь между патогенезом спондилоартритов и коморбидных состояний



ИЛ-17 и сердечно-сосудистая патология

ИЛ-17А участвует в процессах повреждения миокарда. Повышение сывороточных уровней ИЛ-17А и ИЛ-18 ассоциировано с развитием ИБС (ОИМ и нестабильной стенокардией) [24]. Однако такая связь была выявлена не во всех исследованиях [25]. Может представлять интерес работа, в которой было обнаружено повышение сывороточного уровня ИЛ-17А у пациентов с ИБС и периодонтитом [26], особенно в свете рассмотрения дисбиоза/микробной контаминации ротовой полости как триггера аутоиммунных расстройств. В ходе компактного российского исследования установлена корреляционная связь между риском возникновения значимых сердечно-сосудистых событий, уровнем С-реактивного белка (СРБ) и носительством различных аллелей генов ИЛ-17А и ИЛ-17F [27]. В эксперименте показано, что ИЛ-17А участвует в ремоделировании желудочков сердца после ишемической атаки, способствуя развитию желудочковых аритмий [28]. В достаточно крупном (n = 502) исследовании с использованием коронарной ангиографии продемонстрировано, что комбинация сывороточных уровней ИЛ-17 и ИЛ-12 в сочетании с некоторыми ТФР позволяет оценить тяжесть поражения коронарных артерий [29]. Кроме того, установлено, что Th17-лимфоциты, для которых характерна продукция ИЛ-17, могут служить характерным признаком повреждения миокарда в острой фазе миокардита [30].

ИЛ-17А вовлечен в патогенез атеросклероза. Эта связь признана двусторонней. Ряд проатерогенных факторов, включая холестерин (ХС), модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и жирные кислоты, могут влиять на экспрессию ИЛ-17 как прямо, так и косвенно через цитокины, которые стимулируют секрецию ИЛ-17 [31, 32]. В то же время гиперпродукция ИЛ-17 может выполнять потенциально проатерогенную роль [33]. По-видимому, ИЛ-17А оказывает преимущественно провоспалительное воздействие на атерогенез, хотя в литературе представлены частично противоречивые результаты (главным образом в эксперименте). Несколько исследователей указали на проатерогенную роль ИЛ-17А посредством регуляции количества аортальных макрофагов, Th1-связанных цитокинов и экспрессии аортальных хемокинов. У людей экспрессия ИЛ-17А была связана с повышенным воспалением и уязвимостью бляшек при атеросклеротических поражениях. Более того, ИЛ-17 оказывал провоспалительный, протромботический, дестабилизирующий бляшки эффект. В частности, показано, что цитокин семейства ИЛ-17, а именно ИЛ-17С из клеток гладкой мускулатуры, играет стимулирующую атерогенез роль посредством рекрутирования провоспалительных Т-клеток в ткани аорты [34–36]. Сывороточные уровни ИЛ-17 и ИЛ-23 положительно коррелировали с уровнями ХС (p < 0,001), ЛПНП (p < 0,001) и триглицеридов (p < 0,05) [37]. В эксперименте ИЛ-17А значительно повышал нестабильность атеросклеро-

тических бляшек с накоплением липидов, Т-клеток и одновременным уменьшением числа гладкомышечных клеток. В условиях *in vitro* ИЛ-17А способствовал апоптозу макрофагов в присутствии окисленных ЛПНП. Кроме того, ИЛ-17А повышал экспрессию хемокинов MCP-1 и CXCL-10 в бляшках, регулировал накопление тучных клеток и макрофагов, а также апоптоз в бляшках [38].

ИЛ-17 существенно влияет на функцию эндотелия сосудов. В эксперименте показано, что ИЛ-17 активирует RhoA/Rho-киназу – один из важнейших ферментов, участвующих в регуляции специфических клеточных функций, таких как гладкомышечное сокращение или эндотелиальная секреция [39], что приводит к эндотелиальной дисфункции и гипертензии [40]. Более того, активация Th17-лимфоцитов и синтез ИЛ-17 индуцировали старение эндотелиальных клеток посредством активации сигнального пути NF-κB/p53/Rb и влияния на эндотелиальные прогениторные клетки [41, 42].

В исследовании, включавшем 210 больных с ОИМ, повышенные уровни сывороточных ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-17А независимо коррелировали с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE) [43].

Роль ИЛ-17А в возникновении ССЗ у больных псориазом и ПсА рассматривалась в целом ряде исследований. Так, в эксперименте гиперэкспрессия ИЛ-17А в коже вызывала системную эндотелиальную дисфункцию, сосудистый окислительный стресс, артериальную гипертензию и увеличивала частоту смертей [44]. В клинических исследованиях показано, что уровни ИЛ-17А были значительно выраженными как в псориазических элементах, так и в атеросклеротических бляшках. Эти данные свидетельствуют о том, что ИЛ-17А может быть решающим звеном в развитии псориаза и атеросклероза, а воспалительные реакции, индуцированные ИЛ-17А, вносят основной вклад в патогенез коморбидного псориаза [45].

Взаимодействие гиперпродукции ИЛ-17А при спондилоартритах и сердечно-сосудистых рисках представлено на рис. 2.



Рис. 2. Гиперпродукция ИЛ-17А при спондилоартритах и сердечно-сосудистые риски



Ингибирование ИЛ-17А – подход к оптимальному менеджменту больных спондилоартритами и коморбидностью

Общепринятыми методами коррекции ТФР ССЗ у больных СпА признаны нормализация массы тела, повышение двигательной активности, диетотерапия, применение статинов, контроль АГ, коррекция нарушений углеводного обмена, отказ от курения. На основании указанных выше эпидемиологических данных и патогенетических схем представляется обоснованным включение в комплекс мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф препаратов, нейтрализующих ИЛ-17А, особенно с учетом того, что некоторые общепринятые методы, например аэробные упражнения, могут быть с трудом выполнимы пациентами с СпА и выраженными функциональными нарушениями. В пользу такой гипотезы свидетельствуют результаты ряда исследований, проведенных преимущественно на модели псориаза.

В экспериментах блокирование нейтрализующими антителами ИЛ-17 снижало нестабильность атеросклеротических бляшек [38] и выраженность сосудистого фенотипа с дисфункцией эндотелия и развитием АГ [44].

Клинические исследования при псориазе показали, что ингибиторы ИЛ-17А эффективно уменьшали псориазические поражения, а также симптомы атеросклероза у пациентов как с псориазом, так и с атеросклерозом [45].

По мнению E. Trovato и соавт., появление моноклональных антител, ингибирующих ИЛ-17 и ИЛ-23, позволило не только изменить терапевтический подход к псориазу, но и собрать большое количество данных, подтверждающих их эффективность в качестве терапии первой линии у пациентов с сопутствующими ССЗ и метаболическим синдромом [46]. Более того, некоторые авторы обосновывают подход лечения атеросклероза с помощью ингибирования провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-17А [47].

Секукинумаб

Наиболее изученным препаратом из группы ингибиторов ИЛ-17А, несомненно, является секукинумаб (СЕК). Это полностью человеческое моноклональное антитело к ИЛ-17А на основе иммуноглобулина G1k. В крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) фазы III секукинумаба при псориазическом артрите FUTURE 1 продемонстрировано, что у больных со средним возрастом около 49 лет был достаточно низкий риск развития инсульта и ОИМ – 0,6 и 0,3 на 100 пациенто-лет соответственно [48]. В исследовании FUTURE 2 при сроке наблюдения 52 недели среди 299 пациентов с ПсА, получавших СЕК, отмечен лишь один случай развития ОИМ у больного с гиперлипидемией и АГ [49]. При этом данный больной продолжил получать СЕК с благоприятным исходом.

В объединенном анализе результатов пяти исследований СЕК при ПсА FUTURE 1–5 был выявлен низкий риск наступления MACE – 0,4 на 100 пациенто-лет. Аналогичные результаты получены при проведении постмаркетингового наблюдения. В течение пяти последовательных периодических отчетных периодов (с декабря 2014 г. по декабрь 2018 г.) по безопасности частота серьезных инфекций, злокачественных новообразований и MACE составляла 1,4, 0,3, и 0,2 на 100 пациенто-лет соответственно [50, 51].

Таким образом, терапия СЕК при ПсА практически не сопровождается повышением сердечно-сосудистого риска, что может подтверждать возможность их коррекции на фоне применения данного препарата.

Достаточно много клинических данных получено в отношении псориаза. Объединенные данные рандомизированных контролируемых испытаний фазы III, таких как FIXTURE (NCT01358578), ERASURE (NCT01365455) и SCULPTURE (NCT01406938) (n = 3010), свидетельствуют, что лечение СЕК уменьшало уровень СРБ [52]. Кроме того, отмечена тенденция к снижению массы тела и уровня мочевого кислоты в течение 52 недель. В РКИ CARIMA в группе СЕК по сравнению с группой плацебо наблюдалось клинически значимое увеличение поток-опосредованной дилатации через год терапии [53]. Таким образом, была продемонстрирована потенциальная способность СЕК снижать факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний благодаря улучшению эндотелиальной функции.

Комбинированный анализ исследований СЕК по показаниям псориаз, ПсА и АС, включавший 12 637 пациентов, продемонстрировал, что частота серьезных нежелательных явлений при наблюдении в течение пяти лет была низкой, без каких-либо идентифицируемых закономерностей по разным нозологиям [54]. Частота оппортунистических инфекций составляла < 0,2 на 100 пациенто-лет, злокачественных новообразований – ≤ 1 на 100 пациенто-лет, серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – < 0,7 на 100 пациенто-лет без явного увеличения с течением времени. Таким образом, СЕК продемонстрировал благоприятный профиль безопасности в течение пяти лет лечения по трем показаниям.

Анализ ТФР ССЗ, в который было включено 9197 пациентов с псориазом, ПсА и акСпА из 19 клинических исследований, показал, что все традиционные параметры сердечно-сосудистого риска оставались стабильными у получавших СЕК в течение года, при этом на фоне терапии быстро снижались такие лабораторные факторы риска, как уровень СРБ и индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам (p < 0,01 для всех показателей) [55]. При этом снижение сохранялось в течение как минимум года терапии СЕК по всем показаниям.



Высокая сердечно-сосудистая безопасность может быть следствием специфичного ингибирования ИЛ-17А, а не просто уменьшения воспалительной активности.

Так, при лечении СпА ингибиторами ФНО получены данные о возможном негативном их влиянии на риск развития ССЗ. Согласно результатам метаанализа 23 исследований, при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне применения ингибиторов ФНО повышались масса тела, индекс массы тела и количество жировой ткани [56]. В ретроспективном исследовании с участием 450 больных акСпА установлено, что, несмотря на снижение воспалительной активности, при применении ингибиторов ФНО не наблюдалось значимого уменьшения сердечно-сосудистого риска [57].

Заключение

Представленные данные позволяют сделать вывод, что ИЛ-17А является не только ключевым провоспалительным цитокином в патогенезе СпА, но и одним из важнейших факторов развития коморбидных состояний в целом и сердечно-сосудистой патологии в частности.

Ингибитор ИЛ-17А секукинумаб демонстрирует достаточно высокий уровень сердечно-сосудистой безопасности и, вероятно, может способствовать снижению сердечно-сосудистых рисков. В связи с этим целесообразно обсудить включение терапии ингибиторами ИЛ-17А, в частности секукинумабом, в программу эффективного менеджмента пациентов с СпА и сопутствующими ССЗ наряду с общепринятыми методами коррекции традиционных факторов риска. 🌟

Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (6): 609–622.
2. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Палеев Ф.Н. Ревматоидный артрит в клинике внутренних болезней. Практическое пособие для врачей. М.: УМИ, 2022.
3. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chronic. Dis. 1987; 40 (5): 373–383.
4. <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci#creator-insights>. Дата обращения 27.04.2023.
5. Karateev D., Hamhoeva H., Luchihina H., Tangieva A. Impact of comorbidity on the use of biological and targeted therapy in rheumatic diseases in the clinical practice. Ann. Rheum. Dis. 2019; 78 (Suppl. 2): A1037.
6. Moltó A., Etcheto A., van der Heijde D., et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. Ann. Rheum. Dis. 2016; 75 (6): 1016–1023.
7. Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. Ann. Rheum. Dis. 2011; 70 (11): 1921–1925.
8. Moltó A., Dougados M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2018; 32 (3): 390–400.
9. Baillet A., Gossec L., Carmona L., et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. Ann. Rheum. Dis. 2016; 75 (6): 965–973.
10. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart J. 2021; 42 (34): 3227–3337.
11. Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A., Nurmohamed M.T. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Semin. Arthritis Rheum. 2004; 34 (3): 585–592.
12. Polachek A., Touma Z., Anderson M., Eder L. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2017; 69 (1): 67–74.
13. Ahlehoff O., Gislason G.H., Charlot M., et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. J. Intern. Med. 2011; 270 (2): 147–157.
14. Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Коротаева Т.В. и др. Распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска, субклинического атеросклероза сонных артерий, коронарного кальциноза у пациентов с ранним псориатическим артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 184–188.
15. Kang J.H., Chen Y.H., Lin H.C. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69 (6): 1165–1168.
16. Huang Y.P., Wang Y.H., Pan S.L. Increased risk of ischemic heart disease in young patients with newly diagnosed ankylosing spondylitis – a population-based longitudinal follow-up study. PLoS One. 2013; 8 (5): e64155.
17. Zhao S.S., Radner H., Siebert S., et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. Rheumatology (Oxford). 2019; 58 (10): 1746–1754.



18. Nikiphorou E., Ramiro S., van der Heijde D., et al. Association of comorbidities in spondyloarthritis with poor function, work disability, and quality of life: results from the assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2018; 70 (8): 1257–1262.
19. Castañeda S., González C., Villaverde V., et al. Development and feasibility of 4 checklists for the evaluation of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: GECOAI Project. *Reumatol. Clin. (Engl. ed)*. 2022; 18 (2): 114–123.
20. González C., Curbelo Rodríguez R., Torre-Alonso J.C., et al. Recommendations for the management of comorbidity in patients with axial spondyloarthritis in clinical practice. *Reumatol. Clin. (Engl. ed)*. 2018; 14 (6): 346–359.
21. López-Medina C., Molto A. Comorbidity management in spondyloarthritis. *RMD Open*. 2020; 6 (2): e001135.
22. Ocampo D.V., Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1665.
23. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Патогенетическая терапия спондилоартритов на современном этапе. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 8–15.
24. Jafarzadeh A., Esmaeeli-Nadimi A., Nough H., et al. Serum levels of interleukin (IL)-13, IL-17 and IL-18 in patients with ischemic heart disease. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2009; 9 (2): 75–83.
25. Oliveira D.C., Oliveira C.G.C., Mendes E.B. Jr., et al. Circulating interleukin-17A in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2021; 11 (6): 704–709.
26. Qi Y., Feng W., Song A., et al. Role of serum IL-23/IL-17 axis in the relationship between periodontitis and coronary heart disease. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2013; 33 (2): 185–191.
27. Василенко Е.А., Мазуров В.И., Гайдукова И.З. и др. Влияние интерлейкина-17 на патогенез и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах. *PMЖ*. 2020; 11: 39–42.
28. Chang S.L., Hsiao Y.W., Tsai Y.N., et al. Interleukin-17 enhances cardiac ventricular remodeling via activating MAPK pathway in ischemic heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018; 122: 69–79.
29. Liu S., Wang C., Guo J., et al. Serum cytokines predict the severity of coronary artery disease without acute myocardial infarction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 896810.
30. Blanco-Domínguez R., Sánchez-Díaz R., de la Fuente H., et al. A novel circulating microRNA for the detection of acute myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (21): 2014–2027.
31. Gong F., Liu Z., Liu J., et al. The paradoxical role of IL-17 in atherosclerosis. *Cell. Immunol.* 2015; 297 (1): 33–39.
32. Markin A.M., Markina Y.V., Bogatyreva A.I., et al. The role of cytokines in cholesterol accumulation in cells and atherosclerosis progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (7): 6426.
33. Allam G., Abdel-Moneim A., Gaber A.M. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 106: 1412–1418.
34. Butcher M., Galkina E. Current views on the functions of interleukin-17A-producing cells in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 787–795.
35. Akhavanpoor M., Akhavanpoor H., Gleissner C.A., et al. The two faces of interleukin-17A in atherosclerosis. *Curr. Drug Targets.* 2017; 18 (7): 863–873.
36. Butcher M.J., Waseem T.C., Galkina E.V. Smooth muscle cell-derived interleukin-17C plays an atherogenic role via the recruitment of proinflammatory interleukin-17A+ T cells to the aorta. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36 (8): 1496–1506.
37. Manti S., Leonardi S., Panasiti I., et al. Serum IL-10, IL-17 and IL-23 levels as "biomoral bridges" between dyslipidemia and atopy. *Cytokine*. 2017; 99: 43–49.
38. Wang B., Hou X., Sun Y., et al. Interleukin-17A influences the vulnerability rather than the size of established atherosclerotic plaques in apolipoprotein E-deficient mice. *Open Life Sci.* 2022; 17 (1): 1104–1115.
39. Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (5): 383–394.
40. Nguyen H., Chiasson V.L., Chatterjee P., et al. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2013; 97 (4): 696–704.
41. Zeng L., Zhang C., Cai G., et al. Aging-related endothelial progenitor cell dysfunction and its association with IL-17 and IL-23 in HFmrEF patients. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; 2022: 2281870.
42. Zhang L., Liu M., Liu W., et al. Th17/IL-17 induces endothelial cell senescence via activation of NF-κB/p53/Rb signaling pathway. *Lab. Invest.* 2021; 101 (11): 1418–1426.
43. Guo J., Hu Z., Ren L., et al. Circulating tumor necrosis factor-α, interleukin-1β, and interleukin-17A estimates increased major adverse cardiac event risk in acute myocardial infarction patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2023; 37 (5): e24853.
44. Karbach S., Croxford A.L., Oelze M., et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (12): 2658–2668.
45. Wang Y., Zang J., Liu C., et al. Interleukin-17 links inflammatory cross-talks between comorbid psoriasis and atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 835671.



46. Trovato E., Rubegni P., Prignano F. Place in therapy of anti-IL-17 and 23 in psoriasis according to the severity of comorbidities: a focus on cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2022; 22 (12): 1443–1448.
47. Ji E., Lee S. Antibody-based therapeutics for atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (11): 5770.
48. Mease P.J., McInnes I.B., Kirkham B., et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (14): 1329–1339.
49. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 386 (9999): 1137–1146.
50. Deodhar A., McInnes I., Baraliakos X., et al. Secukinumab demonstrates a consistent safety profile in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis over long term: updated pooled safety analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (Suppl. 1): 722.
51. Blair H.A. Secukinumab: a review in psoriatic arthritis. *Drugs.* 2021; 81 (4): 483–494.
52. Gerdes S., Pinter A., Papavassilis C., Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (3): 533–541.
53. Von Stebut E., Reich K., Thaçi D., et al. Impact of secukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in psoriasis patients over 52 weeks. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139 (5): 1054–1062.
54. Gottlieb A.B., Deodhar A., McInnes I.B., et al. Long-term safety of secukinumab over five years in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: update on integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Acta Derm. Venereol.* 2022; 102: adv00698.
55. Merola J.F., McInnes I.B., Deodhar A.A., et al. Effect of secukinumab on traditional cardiovascular risk factors and inflammatory biomarkers: post hoc analyses of pooled data across three indications. *Rheumatol. Ther.* 2022; 9 (3): 935–955.
56. Mazhar F., Battini V., Pozzi M., et al. Changes in anthropometric parameters after anti-TNF α therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs.* 2020; 34 (5): 649–668.
57. Kwon O., Park M.C. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on risk of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2022; 24 (1): 141.

Optimal Management of Comorbid Patients with Spondyloarthritis: Focus on Cardiovascular Safety

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD, E.I. Markelova, PhD

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Comorbidity and multimorbidity are typical for rheumatic diseases (RD) in general. Comorbidities have a complex negative impact on the patient with RD: they are often a direct cause of the premature death of patients, they may contribute to the severe course of the inflammatory process, comorbidities reduce choice of treatment options. Spondyloarthritis, such as psoriatic arthritis (PsA) and axial spondyloarthritis (axSpA), is also characterized by the frequent presence of comorbid conditions, in particular, cardiovascular diseases. Pleiotropic effects of pro-inflammatory cytokines such as interleukin 17A (IL-17A) promote these processes.

IL-17A is a versatile pro-inflammatory T cell cytokine. At the same time, there is evidence that IL-17 involved in many other pathological processes: bone tissue remodeling, the development of endothelial dysfunction, formation of the unstable atherosclerotic plaques, heart ventricle remodeling after ischemic attack, etc. Clinical data confirm the role of hyperproduction of IL-17A in the development of cardiovascular diseases. On the example of Secukinumab IL-17A inhibition in PsA and axSpA, it has been shown that this treatment is associated with a high level of cardiovascular safety, and it is likely may help reduce cardiovascular risk.

Therapy with IL-17A inhibitors, in particular, Secukinumab, in combination with generally accepted methods of correction of traditional cardiovascular risk factors, may be a promising direction in the management of patients with SpA and concomitant cardiovascular diseases.

Key words: spondyloarthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, comorbidity, cardiovascular risk, interleukin 17A, secukinumab



Роль гиалуроната натрия со средней молекулярной массой в лечении остеоартрита крупных суставов на примере препарата Флексотрон Плюс

Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Галина Игоревна Гриднева, gigridneva@mail.ru

Для цитирования: Гриднева Г.И. Роль гиалуроната натрия со средней молекулярной массой в лечении остеоартрита крупных суставов на примере препарата Флексотрон Плюс. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-28-32

Главными целями лечения остеоартрита (ОА) при первичном обращении являются купирование болевого синдрома, профилактика рецидивов и замедление прогрессирования заболевания. Дальнейшее ведение больного ОА должно осуществляться с применением современных лекарственных средств и медицинских изделий, подобранных с учетом специфики течения и фенотипа ОА.

Особое место в терапевтической схеме отводится производным гиалуроновой кислоты (ГК). Соединения ГК, полученные методом бактериальной ферментации и имеющие среднюю молекулярную массу 2,0–2,5 мДа, являются эффективными и сравнительно безопасными для купирования болевого синдрома и достижения целей лечения. Согласно полученным данным, потребность в эндопротезировании крупных суставов у получающих препараты ГК возникает гораздо позднее.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуроновая кислота, коленный сустав, регенерация

Введение

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенная патология в структуре болезней опорно-двигательного аппарата, ведущая к ранней инвалидизации и ассоциированная с более короткой продолжительностью жизни [1]. ОА страдают более 528 млн (7%) человек во всем мире, что приводит к огромным социальным потерям и тяжелой экономической нагрузке для общества [2]. Однако с учетом того, что речь идет только об официально зарегистрированных случаях, приведенные цифры могут быть занижены.

Согласно результатам исследования GBD, заболевания опорно-двигательного аппарата, за исключением боли в спине, занимают 19-е место в структуре заболеваний мужчин и 20-е место в структуре заболеваний женщин. При этом доля ОА коленного сустава (КС) составляет 20% [3].

Эпидемиологическое исследование, проведенное ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», показало, что среди ревматических заболеваний наиболее распространенным является ОА коленного и/или тазобедрен-



ного суставов (ТБС). Так, распространенность данной патологии в пересчете на все взрослое население России составляет 13% [4].

В настоящее время убедительно доказано, что ОА не просто дегенеративные изменения суставных поверхностей, а повреждение всего комплекса, составляющего структуру и обеспечивающего функцию сустава: хряща и субхондральной кости, синовию, связочного и мышечного аппаратов [5].

Первичным в патогенезе ОА является дисбаланс процессов обмена веществ в суставном хряще. Указанные изменения приводят к развитию местного воспаления с существенным сдвигом в сторону катаболизма. Цепь патологических событий продолжается выработкой провоспалительных цитокинов, таких как матриксные металлопротеиназы, интерлейкины (ИЛ) 1 β и 6, фактор некроза опухоли α . Эти вещества стимулируют в том числе выработку хемокинов, замыкая патологическую цепь еще большей продукцией провоспалительных факторов, что в конечном итоге приводит к усилению болевого синдрома [6–8]. В последнее время появляется все больше свидетельств того, что накопление активных форм кислорода и окислительный стресс также играют важную роль в патогенезе ОА [9].

Воспалительные изменения и прогрессирование дегенеративных процессов во всех тканях сустава, особенно субхондральной кости, в значительной степени обусловлены воздействием нейропептидов (нейротрансмиттеров), в том числе в сочетании с воздействием провоспалительных цитокинов, при одновременном уменьшении содержания факторов, поддерживающих регенерацию [10, 11]. Импульсом к изучению этого вопроса послужили наблюдения большого числа больных ОА, состояние которых резко ухудшалось после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. У них отмечались интенсивный болевой синдром, энтезопатия, возникновение вторичного синовита. Поэтому есть все основания утверждать, что наиболее четко участие нейротрансмиттеров в поддержании катаболизма суставного хряща, синовиальной оболочки и субхондральной ткани прослеживается в постковидном периоде и при пролонгированной инфекции (long COVID), а само это патологическое состояние может быть отнесено к области невроревматологии (neuro-rheumatology) [12].

Эпидемия COVID-19 вскрыла целый пласт проблем, с которыми приходится сталкиваться пациентам с ОА как во время инфекции, вызванной SARS-CoV-2, так и в постковидном периоде. Хроническое системное воспаление, существенно обостряющееся при COVID-19 или в условиях принудительной гиподинамии (самоизоляция, карантинные мероприятия), в сочетании с неизбежным увеличением массы тела, необходимостью применять больше лекарств, усугублением неврологических и психологических нарушений негативно сказывается на состоянии здоровья пациентов с ОА. И наоборот, состояния, связанные

с хроническим воспалением (не только ОА, но и ожирение, гиперхолестеринемия, бронхиальная астма, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, дефицит эссенциальных микронутриентов и др.), являются фоном для более тяжелого течения коронавирусной инфекции [13]. У пациентов с таким коморбидным фоном инфицирование SARS-CoV-2 обостряет хроническое системное воспаление посредством активации инфламмосомы NLRP3 при участии толл-рецепторов [14]. Нельзя упускать из виду и развитие вторичного ОА, зачастую тяжелого и быстро прогрессирующего, в результате асептического некроза эпифизов крупных костей, развивающегося на фоне COVID-19 как вследствие бурного системного воспаления, так и вследствие терапии глюкокортикоидами при среднетяжелом и тяжелом течении коронавирусной инфекции [15].

Использование препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита

Гиалуроновая кислота (ГК) является неиммуногенным природным полимером с уникальной вязкоупругой структурой и считается одним из основных компонентов гиалинового хряща.

Основной локус молекул ГК – клеточная стенка хондроцитов. Однако ГК содержится и во внеклеточном матриксе, имея большое значение для гидродинамики тканей, процессов перемещения и пролиферации клеток [16]. ГК связывается с мономерами агрекана (протеогликанового хондроитинсульфата) в присутствии связывающего белка, в результате чего в хряще формируются крупные отрицательно заряженные белковые агрегаты, поглощающие воду. Таким образом, ГК обладает исключительными влагоудерживающими свойствами, образуя гелеобразную среду внутри тканей и тем самым обеспечивая эластичность всей структуры сустава, упругость хряща (устойчивость его к компрессии). По мере старения организма молекулярная масса (длина цепи) гиалуроновой кислоты в хряще уменьшается, при этом общее ее количество увеличивается [17].

Препараты ГК широко применяются в ревматологии для лечения ОА и патологии околосуставных мягких тканей [18].

Согласно схеме маршрутизации пациента с ОА, представленной в резолюции консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению ОА, препараты ГК должны применяться на втором этапе терапии [1], что полностью согласуется с рекомендациями Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза, ОА и скелетно-мышечных заболеваний [19].

Точки приложения действия препаратов ГК – стимуляция и восстановление поврежденного хряща, поскольку, как уже упоминалось, они способствуют адгезии и пролиферации клеток и обладают противовоспалительными свойствами [20].

Согласно данным систематического обзора, посвященного механизмам действия ГК при лечении ОА



Внутриуставное введение ГК приводит к модификации заболевания не только за счет хондропротективного эффекта, но и за счет синтеза протеогликанов и гликозаминогликанов, а также за счет противовоспалительного, механического (амортизирующего), анальгетического эффектов и влияния на субхондральную кость. В большинстве источников также указывается, что основным путем реализации механизмов модификации заболевания является связывание ГК со специфическим для нее рецептором CD44 клеточной стенки, а основным процессом реализации этих механизмов – уменьшение апоптоза хондроцитов

КС, внутрисуставное введение ГК приводит к модификации заболевания не только за счет хондропротективного эффекта, но и за счет синтеза протеогликанов и гликозаминогликанов, а также за счет противовоспалительного, механического (амортизирующего), анальгетического эффектов и влияния на субхондральную кость. В большинстве источников также указывается, что основным путем реализации механизмов модификации заболевания является связывание ГК со специфическим для нее рецептором CD44 клеточной стенки, а основным процессом реализации этих механизмов – уменьшение апоптоза хондроцитов. Дополнительными факторами хондропротекции считаются снижение индуцированного ИЛ-1 β окислительного стресса за счет ингибирования продукции оксида азота в синовиальной оболочке, синтеза простагландина E2 (PGE2), возрастание сверхэкспрессии белка теплового шока 70 (Hsp70) [21].

Реализация указанных выше эффектов позволяет значительно улучшить качество жизни больных ОА и пролонгировать период трудоспособности.

Более того, в крупных исследованиях с анализом баз данных и регистров продемонстрировано, что применение ГК способно значительно отсрочить проведение эндопротезирования КС и ТБС [22–24], что еще раз подчеркивает целесообразность применения курсового лечения ГК.

Связывание ГК с клеточными рецепторами зависит от ее молекулярного размера. Отмечено, что соединения ГК с низкой молекулярной массой (менее 300 кДа) часто вызывают противоположный клеточный ответ по сравнению с ГК с высокой и средней молекулярными массами. Так, исследования на животных моделях ОА показали, что ГК со средней молекулярной массой в целом более эффективна в отношении снижения показателей синовиального

воспаления и восстановления реологических свойств синовиальной жидкости (вискоиндукции), чем ГК с высокой молекулярной массой (более 3 мДа) [25, 26]. Препараты ГК с молекулярным весом до 2,0–2,5 мДа оказывают длительный и долгосрочный анальгетический эффект, выступая антагонистами брадикинина, а высокомолекулярные препараты ГК в большей степени выполняют функцию протеза синовиальной жидкости, поскольку способность крупных молекул (более 3 мДа) связываться с рецепторами CD44 значительно снижена [27].

Место препарата Флексотрон® Плюс в семействе гиалуронатов

Флексотрон® Плюс (компания «СайВижн Байотек Инк.») является высокоочищенным искусственным гиалуронатом натрия с содержанием 20 мг/мл, объемом 3 мл и молекулярной массой 2,0–2,5 мДа для введений с интервалом один раз в неделю. Препарат производится из японской субстанции методом бактериальной ферментации.

Указанная доза продукта со средней молекулярной массой обеспечивает более длительный анальгетический эффект по сравнению с другими препаратами данного класса через механизм снижения уровня PGF2- α и брадикинина. Кроме того, препарат ассоциируется с эффективной вискоиндукцией и уменьшением выраженности синовита.

Таким образом, Флексотрон® Плюс может стать препаратом выбора при ОА крупных суставов второй и третьей стадий по классификации Kellgren – Lawrence, посттравматических изменениях, боли 40 мм и более по визуальной аналоговой шкале, снижении объема движений, состояниях после ортопедических хирургических вмешательств. Большой объем и достаточно высокая концентрация действующего вещества обеспечивают адекватный лечебный ответ, в том числе при повышенных нагрузках на вовлеченные суставы.

Введение препарата в большем объеме в целом не приводит к удорожанию курса лечения, поскольку уменьшается кратность инъекций – две или три на курс.

Комплексная терапия заключается во введении в схему лечения препарата с меньшей молекулярной массой для достижения целей, более специфичных для низкомолекулярных гиалуронатов (0,5–1,5 мДа), – преимущественного подавления экспрессии PGE2 и быстрого купирования воспаления в суставе и периартикулярных тканях.

Важным является и тот факт, что ГК, полученная в процессе биологической ферментации, характеризуется лучшим профилем безопасности по сравнению с ГК альтернативного происхождения [28].

Оценка эффективности гиалуронатов со средней молекулярной массой

Эффективность применения ГК для лечения ОА первой – третьей стадий многократно подтверждена



в многоцентровых и одноцентровых исследованиях, посвященных в том числе сравнению терапевтического действия препаратов с разной молекулярной массой.

Показано, что максимальный анальгетический эффект после введения препаратов ГК в большинстве случаев наблюдался через три месяца после курса лечения [29]. При этом у пациентов с ОА второй стадии отличный и хороший результат лечения сохранялся дольше при применении ГК со средней молекулярной массой (около 2 мДа) [29].

Анализ результатов лечения 1022 пациентов с ОА ТБС препаратом ГК со средней молекулярной массой показал, что интенсивность боли у лиц 70–80 лет через шесть месяцев после инъекции снижалась в среднем на 29,3%, через 66 месяцев – на 34,6%, через 84 месяца – на 36,1%, у лиц более молодого возраста улучшение происходило быстрее, у лиц старше 80 лет – медленнее и в меньшей степени. Значения индекса Лекена за время наблюдения снизились в среднем на 46–49%. Аналогичные результаты получены и у больных ОА КС [30].

В недавно опубликованной работе российских ученых в отношении лиц с ОА пожилого воз-

раста, имевших коморбидную патологию, отмечено, что у всех пациентов через двое суток после введения гиалуроната со средней молекулярной массой боль в среднем уменьшилась до $55,4 \pm 9,9$ мм, а через шесть месяцев – до $27,3 \pm 17,3$ мм [31].

В обновленных рекомендациях Международного общества исследования остеоартрита указано, что внутрисуставное введение препаратов ГК может оказывать положительный эффект в отношении боли во время и после 12 недель лечения, а также характеризуется более благоприятным долгосрочным профилем безопасности, чем повторные введения глюкокортикоидов [28].

Заключение

Препараты ГК показаны для терапии ОА, в частности коленных суставов, в большинстве случаев. Использование высокоочищенного гиалуроната натрия с содержанием 20 мг/мл, объемом 3 мл и молекулярной массой 2,0–2,5 мДа наиболее целесообразно, когда есть потребность как в длительном анальгетическом воздействии и эффективной вискоиндукции, так и в снижении синовиального воспаления. ☺

Литература

1. Лиля А.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению ОА 2022. Современная ревматология. 2022; 16 (6): 106–116.
2. Leifer V.P., Katz J.N., Losina E. The burden of OA-health services and economics. Osteoarthritis Cartilage. 2022; 30 (1): 10–16.
3. James S.L., Abate D., Abate K.H., et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018; 392 (10159): 1789–1858.
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–39.
5. Sharma L. Osteoarthritis of the knee. N. Engl. J. Med. 2021; 384 (1): 51–59.
6. Molnar V., Maticic V., Kodvanj I., et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (17): 9208.
7. Jenei-Lanzl Z., Meurer A., Zaucke F. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis – chondrocytes in focus. Cell. Signal. 2019; 53: 212–223.
8. Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017; 11 (3): 121–128.
9. Ahmad N., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Role of iNOS in osteoarthritis: pathological and therapeutic aspects. J. Cell. Physiol. 2020; 235 (10): 6366–6376.
10. Grassel S., Muschter D. Peripheral nerve fibers and their neurotransmitters in osteoarthritis pathology. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18 (5): 931.
11. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. Современная ревматология. 2021; 15 (6): 117–123.
12. Сарвилина И.В., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Современные возможности фармакологической коррекции нейтроиммунного поражения суставов у пациентов с остеоартритом коленного сустава в условиях long COVID. Современная ревматология. 2022; 16 (3): 67–74.
13. Лиля А.М., Чучалин А.Г., Торшин И.Ю., Громова О.А. Важные аспекты терапии ОА в период пандемии COVID-19. Современная ревматология. 2022; 16 (1): 108–114.
14. Chiu H.W., Li L.H., Hsieh C.Y., et al. Glucosamine inhibits IL-1 expression by preserving mitochondrial integrity and disrupting assembly of the NLRP3 inflammasome. Sci. Rep. 2019; 9 (1): 5603.



15. Бялик В.Е., Каратеев А.Е., Бялик Е.И. и др. Аvascularный некроз эпифизов костей у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (6): 535–545.
16. Chartrain N.A., Gilchrist K.H., Ho V.B., Klarmann G.J. 3D bioprinting for the repair of articular cartilage and osteochondral tissue. Bioprinting. 2022; 28: e00239.
17. Garantziotis S., Savani R.C. Hyaluronan biology: a complex balancing act of structure, function, location and context. Matrix Biol. 2019; 78–79: 1–10.
18. Каратеев А.Е. Гиалуроновая кислота при ревматической патологии околосуставных мягких тканей: краткий описательный обзор. Современная ревматология. 2022; 16 (5): 88–93.
19. Bruyere O., Honvo G., Veronese 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; 49 (3): 337–350.
20. Shiroud Heidari B., Ruan R., Vahabli E., et al. Natural, synthetic and commercially-available biopolymers used to regenerate tendons and ligaments. Bioact. Mater. 2022; 19: 179–197.
21. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A., et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2015; 16: 321.
22. Dasa V., Lim S., Heeckt P. Real-world evidence for safety and effectiveness of repeated courses of hyaluronic acid injections on the time to knee replacement surgery. Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ). 2018; 47 (7).
23. Altman R.D., Lim S., Steen R.G., Dasa V. Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: evidence from a large U.S. health claims database. PLoS One. 2015; 10 (12): e0145776.
24. Migliore A., Bella A., Bisignani M., et al. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500-2,000 kDa) ORTOBRIX study. Clin. Rheumatol. 2012; 31 (8): 1187–1196.
25. Ghosh P., Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? Semin. Arthritis Rheum. 2002; 32 (1): 10–37.
26. Gotoh S., Onaya J., Abe M., et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. Ann. Rheum. Dis. 1993; 52 (11): 817–822.
27. Нестеренко В.А., Бялик Е.И., Макаров М.А. и др. Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2021; 15 (5): 57–61.
28. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2019; 27 (11): 1578–1589.
29. Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И. и др. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии ОА коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (5): 560–569.
30. Migliore A., Frediani B., Gigliucci G., et al. One-year follow-up showing effects of single intra-articular injection of hyaluronic acid (1,500-2,000 kDa) in symptomatic knee osteoarthritis. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2018; 32 (6): 1433–1441.
31. Олюнин Ю.А., Щендригин И.Н. Внутрисуставные инъекции в лечении ОА. Современная ревматология. 2022; 16 (1): 97–102.

The Role of Sodium Hyaluronate with the Average Molecular Weight in the Treatment of Large Joints Osteoarthritis on the Example of the Drug Flexotron Plus

G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Galina I. Gridneva, ggridneva@mail.ru

The main goals of osteoarthritis (OA) treatment in the initial treatment are the relief of pain, prevention of relapses and slowing of the disease progression. Further management of a patient with OA should be carried out with the use of modern medicines and medical devices selected taking into account the specifics of the course and phenotype of OA.

The special place in the therapeutic scheme is given to derivatives of hyaluronic acid (HA). HA compounds obtained by bacterial fermentation and having an average molecular weight of 2.0–2.5 mDa are effective and relatively safe for relieving pain and achieving treatment goals. According to the data obtained, the need for endoprosthetics of large joints in patients receiving HA drugs occurs much later.

Key words: osteoarthritis, hyaluronic acid, knee joint, regeneration

БОЛЬШОЙ ПЛЮС!

ФЕРМАТРОН® ПЛЮС

2.0 мл

Ферматрон Плюс
Под торговой маркой "Система Плюс"
107021 г. Москва, Ступинская 1980, д. 11.
Тел. +7 800 775-77-20
Регистрационное удостоверение
№ ФСЗ 2010/08749 от 24.12.2010
Торговая марка принадлежит Соединенным Штатам Америки

Было

Стало

1,5%

2%

2 мл

3 мл

30 мг

60 мг

Флексотрон® ПЛЮС

Флексотрон® ПЛЮС

Имплантат вязкоэластичный стерильный для внутрисуставных инъекций на основе гиалуроната натрия. 20 мг/мл 3,0 мл. Один предварительно наполненный шприц.

3 мл

НОВИНКА

ФЛЕКСОТРОН® ПЛЮС

Имплантат вязкоэластичный стерильный для внутрисуставных инъекций

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

flexotron.ru



Эффективность и безопасность нимесулида у коморбидных больных остеоартритом

Е.С. Аронова, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С. Эффективность и безопасность нимесулида у коморбидных больных остеоартритом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 34–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-34-37

Остеоартрит – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава. Оптимальным инструментом, позволяющим быстро уменьшить симптомы воспаления и боль, по-прежнему остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Одним из представителей группы селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 среди НПВП является нимесулид. Он признан эффективным противовоспалительным средством при лечении остеоартрита, что подтверждается 40-летним опытом его применения во всем мире.

Данные литературы позволяют утверждать, что нимесулид не менее эффективен, чем другие НПВП, и имеет удовлетворительный профиль безопасности, что делает его препаратом выбора для лечения остеоартрита, в том числе у пожилых и коморбидных пациентов.

Ключевые слова: *нежелательные реакции, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность, нимесулид*

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц.

В 2016 г. общая заболеваемость ОА в расчете на взрослое население России составила 3,6%, при этом прогнозируется ее прирост за счет увеличения продолжительности жизни и количества пациентов с избыточной массой тела [1].

Патогенез ОА сложен и учитывает влияние разнообразных факторов механической, метаболической и воспалительной природы, что приводит к деструкции, функциональному дефициту суставов и хроническому болевому синдрому [2].

Боль является основным симптомом ОА и самой частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. На ранних стадиях боль возникает после

физической нагрузки, однако по мере прогрессирования заболевания становится постоянной, что затрудняет привычный образ жизни, выполнение бытовых и профессиональных обязанностей и оказывает негативное влияние на психическое состояние [3, 4].

Таким образом, первостепенное значение имеет эффективный контроль болевого синдрома.

Лечение пациентов с ОА является мультидисциплинарной задачей и включает в себя нефармакологические и фармакологические методы. Обязательным компонентом всех терапевтических программ считается повышение уровня информированности пациентов, что подразумевает информирование о заболевании, рекомендации по изменению образа жизни, снижению массы тела и выполнению физических упражнений [5].

В основе медикаментозного лечения лежит длительное применение симптоматических препаратов медленного действия (SYSADOA), которые, однако, не всегда могут существенно уменьшить боль и вос-



паление в суставах даже при длительном использовании. В настоящее время в качестве перспективных вариантов рассматриваются моноклональные антитела [6] и радиочастотная абляция нервов [7]. Однако возможность применения этих методов ограничена в связи с отсутствием данных о долгосрочном профиле безопасности. Другие известные методы, такие как применение ацетаминофена, дулоксетина, малых доз трамадола, внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, обогащенной тромбоцитами плазмы, не продемонстрировали достаточной эффективности и зачастую были сопряжены с необходимостью дополнительного посещения медицинского учреждения, что снижает доступность этих методов. Поэтому оптимальным инструментом, позволяющим быстро уменьшить симптомы воспаления и боль, по-прежнему остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые включены в российские и зарубежные рекомендации по лечению остеоартрита в качестве препаратов первой линии.

Так, в актуальных рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита 2019 г. обобщается назначение НПВП в качестве первой и второй линии лечения в связи с доказанной эффективностью и низким риском желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и почечных побочных эффектов [8]. Аналогичной позиции придерживаются эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата [9]. Главным фактором, ограничивающим применение НПВП в клинической практике, считается широкий спектр нежелательных явлений вследствие подавления функции циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и/или 2. Так, эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США указали на следующие нежелательные эффекты НПВП [10]:

- 1) серьезные побочные эффекты: сердечный приступ, инсульт, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, почечная дисфункция, язвенные кровотечения в верхних и нижних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), анемия, нетипичные аллергические реакции (синдромы Лайелла и Стивенса – Джонсона), печеночная дисфункция, приступы бронхиальной астмы у страдающих астмой;
- 2) другие побочные эффекты: гастралгия, запоры, диарея, метеоризм, изжога, тошнота, рвота, головокружение и пространственная дезориентация.

Использование селективных ЦОГ-2 представляется более безопасным, что имеет решающее значение при выборе лечебной тактики для полиморбидных пациентов с ОА.

Одним из представителей группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 является нимесулид, который был введен в клиническую практику в 1985 г., а в России известен с 1997 г. [11].

Нимесулид – препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, с мощной анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей актив-

ностью, которая была доказана в многочисленных клинических испытаниях при болевом синдроме различного генеза. Способность нимесулида воздействовать на различные медиаторы и внутриклеточные пути, участвующие в воспалительной боли, обеспечивает этому НПВП уникальный многофакторный механизм действия. Кроме того, нимесулид ингибирует фактор апоптоза хондроцитов и активность металлопротеиназ, оказывая таким образом хондропротективное воздействие, что особенно важно для лиц с заболеваниями суставов, в первую очередь с остеоартритом [12, 13].

Основным преимуществом нимесулида считается высокая биодоступность, что делает его препаратом выбора при лечении острой боли [14]. По сравнению с другими пероральными НПВП нимесулид начинает действовать в среднем через 15 минут после приема *per os* [15]. При этом у пациентов с хроническим болевым синдромом скорость наступления обезболивающего эффекта не уменьшается. Пиковая концентрация в плазме достигается через два-три часа после приема. Исследования у пациентов с ОА показали, что относительно высокие концентрации нимесулида также быстро достигаются в синовиальной жидкости. Это указывает на то, что нимесулид может модулировать медиаторы воспаления на суставном уровне [16].

Влияние нимесулида на боль воспалительного генеза оценивалось более чем в 200 клинических испытаниях. Нимесулид оказался значительно эффективнее плацебо и был эквивалентен, а в некоторых случаях даже эффективнее других НПВП [11].

Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом внутрибольничном исследовании, проведенном с участием 30 пациентов с ОА коленных суставов, сравнивалась эффективность нимесулида в дозе 100 мг и эквивалентных доз целекоксиба и рофекоксиба – 200 и 25 мг соответственно [17]. Однократный прием нимесулида в дозе 100 мг обеспечивал большую эффективность и более быстрое начало обезболивающего действия, чем однократный прием каждого из препаратов сравнения в сопоставимых дозах. В другом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании оценивали обезболивающий эффект нимесулида и целекоксиба при симптоматическом лечении ОА коленных суставов [12]. Первичной конечной точкой эффективности была выбрана интенсивность боли в суставах при ходьбе, определяемая по визуальной аналоговой шкале. Авторы исследования отметили, что у пациентов с синовитом коленного сустава обезболивающее действие нимесулида в отличие такового целекоксиба было более выраженным и наступало быстрее. Кроме того, в синовиальной жидкости зафиксировано достоверное снижение концентрации субстанции P и провоспалительного цитокина интерлейкина 6 после однократного и многократного (в течение 14 дней) приема нимесулида. В то же время целекоксиб не изменял концентрации субстанции P и значительно снижал уровень интерлейкина 6 только к 14-му дню лечения.



Почти 40-летний опыт применения нимесулида в клинической практике позволяет констатировать не только быстрое наступление эффекта и стойкий контроль воспаления и боли, но и благоприятный профиль безопасности, особенно в отношении эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. В январе 2010 г. при участии Комитета по лекарственным средствам для использования человеком Европейского агентства лекарственных средств были подробно рассмотрены терапевтические характеристики нимесулида, включая нежелательные реакции. Комитет пришел к выводу, что при лечении пациентов с болевым синдромом преимущества препаратов, содержащих нимесулид, перевешивают потенциальные риски [18]. Этот тезис подтверждается литературными данными. Так, профиль безопасности нимесулида оценивался в исследовании, включавшем 134 пациента с ОА в возрасте от 41 до 82 лет, которым требовалось лечение в течение как минимум одного года. Переносимость нимесулида (100 мг перорально два раза в день) была удовлетворительной. При анализе нежелательных явлений статистически значимых различий между когортами пациентов разных возрастных групп обнаружено не было. Неблагоприятные реакции наблюдались в основном со стороны ЖКТ и были преимущественно легкой или умеренной степени тяжести. Количество нежелательных явлений, о которых сообщали пациенты, неуклонно снижалось в течение всего периода исследования. Оценка эффективности терапии выявила прогрессивное снижение интенсивности боли [19].

Согласно данным литературы, риск развития осложнений со стороны ЖКТ, таких как диспепсия или кровотечение, на фоне приема НПВП увеличивается в среднем в четыре раза, язвенной болезни – в пять раз [20]. Риск наиболее высок в течение первого месяца лечения. Так, относительный риск составлял 5,7 при 95%-ном доверительном интервале 4,9–6,6 и сохранялся повышенным при дальнейшем лечении [21].

В то же время использование селективных ингибиторов ЦОГ-2, в том числе нимесулида, снижает частоту и выраженность осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ на 59–61% [22].

Поражение печени при использовании нимесулида встречается редко. Согласно результатам нескольких фармакоэпидемиологических исследований, частота нимесулид-ассоциированных нежелательных реакций со стороны печени была не выше, чем у традиционных НПВП, и соотношение «риск/польза» для побочных эффектов со стороны печени было сравнимо с другими препаратами этого класса [23].

Одним из серьезных осложнений, ассоциированных с приемом НПВП, является острый коронарный син-

дром. Эта проблема неоднократно освещалась в литературе. По мнению большинства исследователей, нимесулид демонстрирует низкий общий риск сердечно-сосудистых событий, таких как острый инфаркт миокарда или застойная сердечная недостаточность [24].

В качестве примера можно привести результаты глобального многонационального исследования, проведенного с участием 8,5 млн пациентов, у которых оценивался риск развития острого инфаркта миокарда на фоне дифференцированного приема 28 различных НПВП. Самый высокий риск наблюдался при применении кеторолака. Другие НПВП, такие как индометацин, диклофенак, пироксикам, ибупрофен, напроксен, мелоксикам и нимесулид, и селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как эторикоксиб, рофекоксиб и целекоксиб, ассоциировались с небольшим увеличением риска [25].

Таким образом, нимесулид является ценной альтернативой коксибам, учитывая его сравнимую эффективность и более низкий риск развития сердечно-сосудистых событий и эрозивного поражения ЖКТ.

Резюмируя, следует отметить, что нимесулид является эффективным противовоспалительным средством для лечения остеоартрита, что подтверждается 40-летним опытом его применения. Литературные данные позволяют утверждать, что нимесулид не менее эффективен, чем другие НПВП. В отличие от традиционных НПВП, таких как напроксен, этодолак или диклофенак, нимесулид обладает лучшим профилем безопасности.

При назначении нимесулида, так же как при назначении других НПВП, следует принимать во внимание наличие коморбидности, особенно это относится к пациентам пожилого возраста.

Перед назначением терапии нимесулидом необходимо оценить риск развития неблагоприятных событий для каждого конкретного пациента и использовать минимальную эффективную дозу в течение как можно более короткого времени.

Другим качеством, выгодно отличающим нимесулид от других НПВП, является высокая биодоступность. Это преимущество хорошо реализовано в нимесулид-содержащем препарате Нимесил®, который выпускается в виде гранул для приготовления суспензии. Такая форма выпуска удобна для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком. При этом терапевтическая активность суспензий выше, чем у таблетки и порошка.

Таким образом, нимесулид является препаратом выбора для лечения ОА, в том числе у пожилых и коморбидных пациентов. ☺

Литература

1. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (4): 416–422.
2. Lu K., Ma F., Yi D., et al. Molecular signaling in temporomandibular joint osteoarthritis. J. Orthop. Transl. 2021; 32: 21–27.
3. Miller R.J., Malfait A.M., Miller R.E. The innate immune response as a mediator of osteoarthritis pain. Osteoarthritis Cartilage. 2020; 28 (5): 562–571.



4. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21 (9): 1145–1153.
5. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). *Терапия*. 2023; 1: 7–22.
6. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Алексеева Л.И. Перспективы применения танезумаба при хронической боли. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (2): 192–200.
7. Swanson J.L. Genicular nerve radiofrequency ablation: an option for knee osteoarthritis pain. *JAAPA*. 2023; 36 (3): 32–36.
8. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (11): 1578–1589.
9. Rucker G., Schwarzer G., Carpenter J.R., Schumacher M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med. Res. Methodol*. 2008; 8: 79.
10. Medication Guide for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) (See the end of this Medication Guide for a list of prescription NSAID/Food & Drug Administration USA // <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089162.pdf>).
11. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006; 14 (3–4): 120–137.
12. Bianchi M., Broggini M., Balzarini P., et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61 (8): 1270–1277.
13. Vellani V., Franchi S., Prandini M., et al. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. *J. Pain Res.* 2013; 6: 111–120.
14. Кнорринг Г.Ю., Вёрткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. *Доктор.Ру*. 2019; 10 (165): 38–42.
15. Bianchi M., Broggini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002; 128: 11–19.
16. Bianchi M., Ferrario P., Balzarini P., Broggini M. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *J. Int. Med. Res.* 2006; 34 (4): 348–354.
17. Bianchi M., Broggini M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*. 2003; 63 Suppl. 1: 37–46.
18. European Medicines Agency. Assessment report for nimesulide containing medicinal products for systemic use. Procedure number: EMEA/H/A-31/1261. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC.
19. Dreiser R.L., Benevelli D.C. Long term tolerability profile of nimesulide in the treatment of osteoarthritis. *Drugs*. 1993; 46 Suppl. 1: 270–274.
20. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 Suppl. 2 (Suppl. 2): ii3–10.
21. Hernández-Díaz S., Rodríguez L.A. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (14): 2093–2099.
22. Rostom A., Muir R., Dube C., et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2009; 1: 47–71.
23. Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P., et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf.* 2013; 36 (2): 135–144.
24. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15 (3): 278–283.
25. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A., et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0204746.

Efficacy and Safety of Nimesulide in Comorbid Osteoarthritis Patients

E.S. Aronova, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Evgeniya S. Aronova, eugpoz@mail.ru

Osteoarthritis is a heterogeneous group of diseases of various etiologies with similar biological, morphological, clinical manifestations and outcome, which are based on the defeat of all components of the joint. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are still the optimal tool to reduce quickly the symptoms of inflammation and pain. One of the representatives of the group of selective cyclooxygenase 2 inhibitors among NSAIDs is nimesulide. It is recognized as an effective anti-inflammatory agent in the treatment of osteoarthritis, which is confirmed by 40 years of experience in its worldwide use.

Literature data suggest that nimesulide is no less effective than other NSAIDs and has satisfactory safety profile, which makes it the drug of choice for the treatment of osteoarthritis, including in elderly and comorbid patients.

Key words: adverse reactions, osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, efficacy, nimesulide



Современные тенденции патогенетической терапии остеоартрита

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартрита. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 38–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-38-46

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное ревматическое заболевание, являющееся важнейшим источником хронической боли, ограничения функции сустава, нарушения качества жизни и социальной активности населения старших возрастных групп. Современное представление о патогенезе ОА включает активацию иммунных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β , с развитием хронического воспаления. Преобладание тех или иных патогенетических механизмов определяет различие молекулярных эндотипов (костный, хрящевой, воспалительный) и клинических фенотипов ОА. Патогенетическая гетерогенность подразумевает персонафикацию подходов к терапии ОА. Кроме того, для ОА чрезвычайно характерны коморбидность и формирование мультиморбидности, которые могут существенно ограничивать применение ряда групп препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Таким образом, возрастает роль препаратов, известных как symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) – симптоматические медленно действующие препараты, которые сейчас начинают рассматриваться как disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOAD) – болезнь-модифицирующие препараты от остеоартрита. Это отражено в разработанной нами и ранее опубликованной трехэтапной стратегии комплексной терапии ОА. Значимую роль в лечении ОА играет диацереин, обладающий особым механизмом действия, включающим противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, в сочетании с хорошим профилем гастроинтестинальной и сердечно-сосудистой безопасности, позволяющим использовать его у пациентов с противопоказаниями к назначению НПВП. Кроме того, диацереин способен оказывать плейотропное воздействие. Одновременно с лечением ОА он позитивно влияет на коморбидную патологию, в частности сахарный диабет. Таким образом, диацереин может рассматриваться как препарат первого выбора при воспалительном эндотипе ОА, а также при выраженной коморбидности.

Ключевые слова: остеоартрит, патогенез, эндотип, фенотип, коморбидность, SYSADOA, диацереин



Остеоартрит, или остеоартроз (ОА), представляет собой гетерогенную группу заболеваний со сходными проявлениями и исходами, характеризующуюся поражением тканей сустава, дегградацией хряща и подлежащей кости [1]. Выделяют первичный ОА – локализованный (гонартроз, коксартроз и др.) и генерализованный (полиартроз), а также широкий спектр вторичных вариантов ОА, связанных с травмами, врожденными деформациями суставов, дисплазиями соединительной ткани (синдром Элерса – Данлоса, синдром Марфана), иммуновоспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит и др.), инфекционными артритами и пр. В целом ОА относится к наиболее распространенным ревматическим заболеваниям, особенно в стареющей популяции, и является важнейшей причиной хронической боли в суставах, ограничения функциональной активности, суставных деформаций, атрофии мышц [2]. Вследствие этого ОА приводит к резкому снижению качества жизни и социальной активности населения.

В 2020 г. распространенность ОА оценивалась на уровне 16% среди лиц старше 15 лет и 22,9% среди лиц старше 40 лет [3]. Соответственно, во всем мире насчитывалось около 654,1 млн больных старше 40 лет. Согласно официальным данным, в России в 2015–2016 гг. было зарегистрировано около 4,3 млн пациентов с ОА [4].

Традиционно ОА рассматривался как дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся дегградацией хряща, образованием остеофитов, субхондральным склерозом и синовиальной гиперплазией [5]. Согласно современным представлениям, патогенез ОА значительно сложнее. При ОА дегградация суставного хряща тесно связана с протеолитическими процессами в матриксе. Так, протеолиз агреккана – протеогликана, содержащего хондроитинсульфат, основного компонента внеклеточного матрикса хряща, – является ранним и критически значимым признаком дегградации хряща [6]. Активация матриксных металлопротеиназ (ММП) – ферментов, выполняющих широкий спектр физиологических функций, в том числе участвующих в модификации внеклеточного матрикса соединительной ткани, – способствует не только структурным изменениям в хряще, но и формированию типичного болевого синдрома [7].

Кроме того, уже на ранней стадии ОА отмечаются гистологические изменения синовиальной оболочки в виде ее гипертрофии и гиперплазии, усиления ангиогенеза, низкоуровневого (low-grade) воспаления и фиброза. Широко распространено мнение, что провоспалительные факторы, высвобождаемые синовиальной тканью, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин 1β (ИЛ- 1β), вызывают разрушение внеклеточного матрикса суставного хряща [8]. В развитии хронического воспаления, способствующего дегградации хряща, участвуют процессы клеточного старения хрящевой ткани (chondrosenescence)

с образованием молекулярных паттернов, связанных с повреждением (damage-associated molecular patterns), что приводит к активации врожденного иммунитета [9, 10]. Активация иммунных механизмов включает формирование инфламмасом [11, 12] и выброс указанных выше провоспалительных цитокинов, что в свою очередь обуславливает дисрегуляцию целого ряда сигнальных путей, влияющих на гомеостаз хрящевой и костной тканей.

В многочисленных исследованиях показано, что аномальное ремоделирование кости, связанное с нарушением регуляции остеобластов и остеокластов, играет ключевую роль в инициации и развитии ОА. Установлено, что изменения в субхондральной кости происходят одновременно или даже раньше начальной деструкции суставного хряща [8]. Ядерный фактор κB (NF- κB) представляет собой группу факторов транскрипции, сигнальные пути которых могут активироваться провоспалительными цитокинами. Сигнальный путь NF- κB вовлечен в патологию ОА по целому ряду направлений. Активация клеточных рецепторов провоспалительными цитокинами, например ФНО- α или ИЛ- 1β , фрагментами элементов матрикса и механическим стрессом, индуцирует как передачу сигналов через NF- κB , что стимулирует секрецию ММП, снижает синтез коллагена и протеогликанов, так и продукцию циклооксигеназы 2, синтез простагландинов [8, 13], способствуя тем самым тканевому воспалению, и катаболических факторов, апоптоз суставных хондроцитов. Гиперактивация сигнального пути Wnt/ β -катенин ассоциируется с дегенеративными процессами при ОА [14, 15]. В патогенез ремоделирования хряща и кости при ОА вовлечены и многие другие сигнальные пути: сигнальный путь механической мишени рапамицина, сигнальный путь трансформирующего фактора роста β , фактора роста фибробластов и др.

Таким образом, патогенез ОА весьма сложен и включает комплексные иммуновоспалительные механизмы. Открытие ведущей роли хронического воспаления позволяет понять пути формирования симптоматики и определить оптимальные подходы к лечению [9].

В связи с множественностью механизмов, вовлеченных в формирование симптоматики, ОА характеризуется значительной вариабельностью клинических и структурных проявлений, поэтому идентификация подтипов пациентов или вариантов заболевания может считаться одним из многообещающих направлений в исследованиях по разработке терапии [16]. Структурные изменения при ОА также являются результатом сложных молекулярных взаимодействий между разными патобиологическими путями [17].

В настоящее время создается классификация ОА, основанная на особенностях его патогенеза. Подтипы ОА могут быть клиническими фенотипами или молекулярными эндотипами [18]. В биологии фенотип – это совокупность всех признаков организма на определенной стадии развития [19]. Клинический фенотип можно определить как группу наблюдаемых



признаков, которые позволяют охарактеризовать определенную популяцию пациентов. Оценка клинического фенотипа важна для установления больных с риском быстрого прогрессирования либо большей вероятностью ответа на конкретное вмешательство [20, 21]. Эндотип – это подтип заболевания, определяемый различными патофизиологическими механизмами, включая клеточные, молекулярные и биомеханические сигнальные пути, которые могут быть превалирующими у конкретных групп пациентов, то есть эндотип отличается от фенотипа наличием четко определенного молекулярного механизма [22]. Клинический фенотип ОА может включать перекрывающиеся молекулярные эндотипы, то есть разные механизмы, вызывающие одни и те же проявления в разной степени на разных фазах заболевания [8]. Однако на сегодняшний день общепринятого подхода к классификации фенотипов и эндотипов ОА не существует. С учетом того что ключевым фактором успеха терапии является целенаправленное управление ведущим патобиологическим механизмом, наиболее важным представляется выявление именно эндотипов. В настоящее время выделяют три основных молекулярных или патогенетических эндотипа: костный, хрящевой и воспалительный (табл. 1) [23, 24]. К сожалению, большая часть потенциально патогенетических препаратов, которые способны влиять на течение ОА того или иного эндотипа, то есть оказывать истинное базисное или болезнь-модифицирующее воздействие [23], либо продемонстрировали недостаточную эффективность (особенно в отношении костного эндотипа), либо еще находятся на разных фазах клинических испытаний. Тем не менее мы обладаем определенным арсеналом препаратов для лечения ОА, который необходимо использовать максимально эффективно.

Таблица 1. Основные эндотипы остеоартрита

Эндотип	Ключевые механизмы	Потенциально более активные препараты
Костный	Разобщение процессов формирования и резорбции субхондральной кости приводит к микроструктурным изменениям, зависящим от спонтанной стимуляции (на ранней стадии ОА) или ингибирования (на поздней стадии ОА) резорбции кости остеокластами. Болевой синдром может быть обусловлен кислой средой, создаваемой ионами H^+ , которые выделяют резорбирующую кость остеокласты	Корректоры метаболизма костной ткани (bone-protective agents) – антирезорбтивные препараты, витамин D, паратгормон
Хрящевой	Отличительной чертой патогенеза является неспособность поддерживать гомеостаз хряща, что приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса. Как следствие, размягчение хряща, расслоение и растрескивание поверхностных слоев хряща, а также уменьшение его толщины	Корректоры метаболизма хрящевой ткани (хондропротекторы) – компоненты матрикса хряща, ингибиторы сигнального пути Wnt, фактора роста фибробластов и др.
Воспалительный (связанный с синовитом)	Развитие синовита с инфильтрацией синовиоцитов мононуклеарами, пролиферацией синовиоцитов, продукцией провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6	Противовоспалительные препараты, диацереин

Остеоартрит и коморбидность

Остеоартрит относится к заболеваниям, ассоциирующимся с высокой коморбидностью. Метаболические нарушения и воспаление при ОА имеют общие механизмы развития с целым рядом патологических состояний, часто встречающихся в старшей возрастной группе. Как правило, ОА сочетается с хроническими заболеваниями почек, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта [25–27].

Совокупность таких факторов, как пожилой возраст (с более частым развитием сердечно-сосудистых заболеваний), наличие метаболических нарушений (инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперурикемии, дислипидемии), повышенный риск возникновения нежелательных реакций на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других медикаментозных средств, приводит к формированию мультиморбидности [9].

У пациентов с ОА старше 50 лет нередко отмечается свыше пяти сопутствующих заболеваний [26], что повышает сердечно-сосудистый риск и риск преждевременной смерти. В этой связи может представлять интерес одна из недавних публикаций по изучению страховой базы данных в Южной Корее, которая включала 201 466 субъектов, подвергавшихся скринингу с 2009 по 2015 г. [28]. У 7572 был диагностирован ОА коленного сустава. Среди пациентов с ОА по сравнению с лицами без ОА отмечался повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (отношение рисков (ОР) 1,26 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,15–1,38), инфаркта миокарда (ОР 1,20 (95% ДИ 1,00–1,44)) и инсульта (ОР 1,29 (95% ДИ 1,16–1,43)).



Мультиморбидность существенно ограничивает возможность применения некоторых групп препаратов, часто используемых для коррекции симптомов ОА: НПВП, внутрисуставных глюкокортикоидов, препаратов для лечения нейропатической боли. Так, при приеме НПВП риск развития нежелательных реакций существенно повышается у больных [9]:

- ✓ 65 лет и старше;
- ✓ с эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта (язвенной болезнью, воспалительными заболеваниями кишечника и др.);
- ✓ с инфекцией *Helicobacter pylori*;
- ✓ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, нарушением мозгового кровообращения, артериальной гипертензией и др.);
- ✓ с сахарным диабетом 1 и 2 типов;
- ✓ с ожирением, метаболическим синдромом;
- ✓ с заболеванием печени;
- ✓ с заболеванием почек;
- ✓ принимающих антикоагулянты, антиагреганты, мочегонные, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, глюкокортикоиды;
- ✓ курящих, регулярно употребляющих алкоголь.

Принципы ведения пациентов с остеоартритом

Общепринятая стратегия ведения больных ОА отсутствует. Кроме того, имеются существенные расхождения между различными международными и национальными рекомендациями [9].

Общие подходы представлены в разработанной международной группой экспертов стратегии лечения до достижения цели [29]. Изначально они были созданы для терапии ревматоидного артрита, затем распространились на другие ревматические заболевания. Так, основной целью лечения ОА коленного сустава является клиническое улучшение, приводящее к приемлемому для пациента состоянию с точки зрения симптоматики [9, 29]. Постулируется раннее начало комплексного лечения (фармакологического и нефармакологического) после установления

диагноза ОА. Важным представляется регулярное активное наблюдение больного. Рекомендуется также адаптировать лечение в зависимости от фенотипа ОА.

Клинические рекомендации Минздрава России по лечению пациентов с ОА представлены рекомендациями в отношении терапии гонартроза и коксартроза [30]. Это результат совместной работы экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации ревматологов России. Данные рекомендации исходят из представления об ОА как дегенеративно-дистрофическом процессе. Значительное место в них отводится хирургической коррекции. Цель консервативного лечения формулируется как «уменьшение боли и стабилизация дегенеративно-дистрофического процесса с переводом его в фазу клинической компенсации». В документе указывается важная роль средств базисной терапии – препаратов замедленного действия, или симптоматических медленно действующих препаратов (СМДП). Этот термин используется в качестве аналога зарубежного термина *symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)*. Данный термин, соответствующий современному уровню доказательности для наиболее часто применяемых препаратов, представляется ограниченным, поскольку фокусируется только на симптоматическом эффекте, оставляя в стороне структурно-модифицирующий. Особое внимание среди препаратов данной группы уделяется глюкозамину и хондроитину. При этом отмечается, что эффект развивается медленно – через 8–12 недель от начала приема. Для структурно-модифицирующего воздействия продолжительность лечения должна составлять не менее двух лет.

Нами предложена трехэтапная стратегия комплексной терапии ОА, подразумевающая сочетание разных групп препаратов, лечебной физкультуры и магнитотерапии переменными электромагнитными полями (ПеМП) на каждом из этапов в разных сочетаниях (табл. 2) [9].

Таблица 2. Трехэтапная стратегия комплексной терапии остеоартрита

Этап	Длительность	Лечение	Цель
Первый этап – контроль боли	2–4 недели	Парацетамол/НПВП Возможно СМДП* Магнитотерапия (ПеМП) Физические упражнения	Купирование болевого синдрома
Второй этап – контроль воспаления	4–6 недель	НПВП (по показаниям**) СМДП Магнитотерапия (ПеМП) Физические упражнения Глюкокортикоиды (по показаниям**)	Подавление синовита
Третий этап – контроль деградации хряща	6 недель – 12 месяцев	СМДП Магнитотерапия (ПеМП) Физические упражнения Гиалуроновая кислота внутрисуставно	Стабилизация клинического эффекта и развитие структурно-модифицирующего действия терапевтических методик

* СМДП = SYSADOA.

** По показаниям = при наличии синовита.



В последние годы активно обсуждается возможность медикаментозного воздействия на течение ОА. По аналогии с ревматоидным артритом выдвигается понятие *disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOAD)*. Русский аналог – болезнь-модифицирующие препараты от остеоартрита (БМПО). Как было отмечено ранее, центральным патологическим звеном при ОА считается прогрессирующее ухудшение биологических, структурно-механических свойств и функции суставных тканей, поэтому лечение должно способствовать замедлению этих процессов, а в идеале – их полной остановке. Фармацевтические агенты, которые изменяют естественную историю прогрессирования заболевания, останавливая структурные изменения суставов и облегчая симптомы, либо уменьшая боль, либо улучшая физическую функцию, было предложено называть DMOAD [23]. Очевидно, что понятие DMOAD шире понятия SYSADOA и значительно шире старого термина «хондропротектор», поскольку подразумевает влияние не только на хрящ, но и на кость, а также на воспаление.

Диацереин и его возможности у коморбидных больных

Диацереин стоит несколько особняком от других препаратов для лечения ОА.

Диацереин – низкомолекулярный препарат, производное антрахинолина, диацетилованное производное реина.

Клиническая эффективность диацереина при ОА доказана в начале 1980-х гг. [31].

В 1990-х гг. было установлено, что диацереин ингибирует ИЛ-1 β , тем самым подавляя воспаление,

синтез ММП (коллагеназ) и оксида азота, при этом не влияет на синтез простагландинов в отличие от НПВП [32, 33].

В настоящее время основным механизмом действия диацереина, точнее его активного метаболита реина, признается ингибирование активности ИЛ-1 β и связанных с ним нижестоящих сигнальных путей [34], играющих, как было указано выше, важную роль в развитии воспаления, дегенерации хряща и ремоделировании костной ткани при ОА. Диацереин также ингибирует действие других провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α и ИЛ-6, а также активацию этими цитокинами ноцицепторов, за счет чего снижается болевая чувствительность [34]. Диацереин замедляет синтез ММП (коллагеназ, эластаз), которые участвуют в повреждении хрящевой ткани. При длительном применении диацереин стимулирует синтез протеогликанов.

В таблице 3 приведены контролируемые рандомизированные клинические исследования (РКИ) эффективности диацереина при ОА. В раннем метаанализе 19 РКИ установлено значительное превосходство диацереина над плацебо [35]. И диацереин, и НПВП были одинаково эффективны в период лечения. Однако диацереин в отличие от НПВП продемонстрировал пролонгированное действие, сохранявшееся до трех месяцев после отмены лечения, со значительным обезболивающим эффектом в течение всего периода наблюдения. Оценка переносимости не выявила различий между диацереином и НПВП, хотя на фоне применения последних наблюдалось развитие более тяжелых нежелательных реакций.

Метаанализ HRB 2010 г. также продемонстрировал эффективность диацереина при ОА в отношении

Таблица 3. Основные метаанализы и рандомизированные клинические исследования диацереина при остеоартрите

Автор исследования	Тип исследования	Количество больных (диацереин + контроль)	Основные результаты
V. Rintelen и соавт., 2006 г.	Метаанализ 19 РКИ	2637	Диацереин превосходил плацебо и был сопоставим с НПВП в отношении влияния на боль и функцию суставов, при этом наблюдался эффект последствия в течение 3 месяцев
E.M. Bartels и соавт., 2010 г.	Метаанализ 6 РКИ	1533	Диацереин превосходил плацебо в отношении воздействия на боль и функцию суставов
T.S. Fidelix и соавт., 2014 г.	Метаанализ 10 РКИ	2210	Диацереин превосходил плацебо в отношении эффекта на боль и сужение суставной щели
J.P. Pelletier и соавт., 2020 г.	РКИ DISSCO	288	Диацереин показал сравнимую с целекоксибом эффективность в отношении уменьшения боли после 6 месяцев лечения
G. Li и соавт., 2022 г.	Метаанализ 8 РКИ	1277	Диацереин превосходил плацебо в отношении влияния на боль и функцию суставов, при этом наблюдался эффект последствия в течение 3 месяцев



болевого синдрома и функции суставов, несмотря на существенный разброс показателей [36].

Метаанализ, проведенный Кокрейновским сообществом, показал небольшое превосходство диацереина над препаратами группы сравнения в отношении боли и сужения суставной щели, что свидетельствует в пользу наличия у него структурно-модифицирующего эффекта [37]. Однако только в двух исследованиях при ОА тазобедренного сустава абсолютное снижение риска составило 6%.

В недавно опубликованном крупном исследовании DISSCO (2020 г.) применение диацереина в дозе 50 мг один раз в день в течение месяца и после этого два раза в день в течение шести месяцев у пациентов с умеренным и тяжелым ОА коленного сустава ($n = 140$) и целекоксиба в дозе 200 мг один раз в день ($n = 148$) оказалось сопоставимым в отношении симптоматического улучшения [38].

Метаанализ 2022 г. подтвердил клиническую эффективность диацереина по сравнению с плацебо в отношении снижения боли и улучшения функции суставов, оцениваемых с помощью индекса остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера, хотя выраженность изменений в среднем была умеренной [39]. Эффект последствия диацереина наблюдался в течение трех месяцев.

Таким образом, диацереин обладает достаточно выраженным пролонгированным симптоматическим действием в отношении болевого синдрома и функции суставов, что предоставляет дополнительные возможности терапии ОА у коморбидных пациентов с ограничениями в отношении применения анальгетиков и НПВП.

В связи с особенностями механизма действия диацереин способен оказывать плейотропные эффекты, что положительно влияет на коморбидную патологию [40].

Достаточно большой объем клинических данных получен по применению диацереина у больных сахарным диабетом 2 типа. Так, в исследовании, проведенном M.G. Ramos-Zavala и соавт., у 40 больных на фоне терапии диацереином в течение 60 дней наблюдалось повышение секреции инсулина, снижение уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) [41]. Клинические данные подтверждены результатами экспериментальных исследований [42]. Добавление диацереина к метформину у 12 больных с сахарным диабетом 2 типа в течение 90 дней способствовало снижению уровня глюкозы в крови и HbA1c [43]. В РКИ, включавшем 84 лиц с сахарным диабетом 2 типа и плохо контролируемой гликемией, установлено значимое снижение уровня HbA1c на фоне диацереина, которое достигло максимума к 24-й неделе лечения [44]. Согласно результатам недавнего РКИ с участием 25 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и плохо контролируемой гликемией как минимум тремя сахароснижающими препаратами, к 12-й неделе лечение диацереином привело к значимому

Получено достаточно доказательств, что среди всех зарегистрированных в настоящее время в России препаратов для лечения остеоартрита именно диацереин наиболее полно соответствует понятию «болезнь-модифицирующий препарат от остеоартрита», что обусловлено как уникальным механизмом действия, так и широким спектром плейотропных эффектов. Диацереин может рассматриваться как препарат первого выбора у пациентов с воспалительным эндотипом остеоартрита, а также у больных остеоартритом с выраженной коморбидностью, особенно с сахарным диабетом 2 типа

уменьшению показателей HbA1c [45]. Метаанализ пяти РКИ применения диацереина при сахарном диабете 2 типа подтвердил его способность значительно снижать уровень глюкозы в крови [46]. Кроме того, у больных значительно уменьшились индекс массы тела и сывороточный уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Всего в исследовании было включено 278 пациентов, большинство из них страдало ожирением, часть получала метформин и инсулин. Другой метаанализ семи РКИ, опубликованный в 2021 г., подтвердил значимое уменьшение показателей HbA1c и индекса массы тела у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне применения диацереина [47].

Противовоспалительный и метаболический эффекты диацереина оказались полезными при подагре. Опубликованы результаты эффективности комбинации диацереина и фебуксостата [48].

Получены экспериментальные данные о возможном антиатерогенном и кардиопротективном свойствах диацереина [49, 50]. Так, в российском открытом исследовании отмечено положительное влияние препарата на эндотелиальную дисфункцию у больных ОА [51].

Диацереин включен в клинические рекомендации по лечению ОА Ассоциации ревматологов России 2021 г. и Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – ESCEO) 2019 г. [52].

В последнее время активно обсуждается безопасность терапии диацереином. Основными нежелательными реакциями на фоне терапии диацереином являются задержка всасывания жидкости из толстой кишки и ускорение эвакуацию кишечного содержимого, что



обусловлено действием его основного активного метаболита реина. Частота диареи существенно различалась в разных популяциях – от 2,3 до 24,0%, тяжелые случаи выявлялись редко [53]. Во избежание тяжелых случаев диареи, которые могут быть причиной отмены препарата, рекомендуется начинать лечение с минимальной дозы (50 мг/сут) и ограничиваться ею при послаблении дефекации. Другими типичными нежелательными реакциями являются повышение уровня трансаминаз и кожные аллергические реакции. Данные побочные эффекты, как правило, проявляются в легкой форме. Сердечно-сосудистая токсичность не характерна для диацереина [54].

Метаанализ безопасности SYSADOA позволил сделать вывод, что частота развития нежелательных реакций на фоне терапии диацереином выше, чем при лечении препаратами глюкозамина и хондроитина [55]. Однако в специальном консенсусе экспертов ESCEO подчеркивается оптимальный баланс эффективности и безопасности такого лечения [54].

В плане позиционирования препарата интерес могут представлять результаты ретроспективного исследования в условиях реальной клинической практики [56]. Диацереин (препарат Диартрин®)

назначался 53 пациентам с поздними стадиями ОА коленных и тазобедренных суставов, то есть когда терапевтическое воздействие считается малоэффективным. Тем не менее после пятимесячного приема диацереина было отмечено значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, частота постоянного приема НПВП сократилась на 28% при коксартрозе и 7% при гонартрозе, дозы НПВП были снижены в 16,0 и 21,4% случаев соответственно. Данное исследование показало, что диацереин благодаря особенностям механизма действия может работать даже в тех случаях, когда другие препараты этой группы неэффективны.

Таким образом, получено достаточно доказательств, что среди всех зарегистрированных в настоящее время в России препаратов для лечения ОА именно диацереин наиболее полно соответствует понятию DMOAD (БМПО), что обусловлено как уникальным механизмом действия, так и широким спектром плейотропных эффектов. Диацереин может рассматриваться как препарат первого выбора у пациентов с воспалительным эндотипом ОА, а также у больных ОА с выраженной коморбидностью, особенно с сахарным диабетом 2 типа. ☀

Литература

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Oo W.M., Yu S.P., Daniel M.S., Hunter D.J. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2018; 23 (4): 331–347.
3. Cui A., Li H., Wang D., et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine.* 2020; 29–30: 100587.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б. и др. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (1): 15–21.
5. Chen D., Shen J., Zhao W., et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017; 5: 16044.
6. He Y., Jensen K.E., Siebuhr A.S., et al. Development of a highly sensitive chemiluminescence immunoassay for quantification of aggrecanase-generated ARGS aggrecan fragments in serum. *Osteoarthr. Cartil. Open.* 2021; 3 (2): 100162.
7. Marciandò G., Vocca C., Rania V., et al. Metalloproteases in pain generation and persistence: a possible target? *Biomolecules.* 2023; 13 (2): 268.
8. Yao Q., Wu X., Tao C., et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (1): 56.
9. Каратеев Д.Е., Лучихина Л.В., Лучихина Е.Л., Голухов Г.Н. Современная стратегия ведения больных остеоартритом: обзор. *Вестник восстановительной медицины.* 2022; 21 (6): 30–41.
10. Nedunchezhiyan U., Varughese I., Sun A.R., et al. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 907750.
11. Yang J., Liu W. The role of AIM2 inflammasome in knee osteoarthritis. *J. Inflamm. Res.* 2022; 15: 6453–6461.
12. Wang B., Bhattacharya M., Roy S., et al. Immunobiology and structural biology of AIM2 inflammasome. *Mol. Aspects Med.* 2020; 76: 100869.
13. Ulivi V., Giannoni P., Gentili C., et al. p38/NF- κ B-dependent expression of COX-2 during differentiation and inflammatory response of chondrocytes. *J. Cell. Biochem.* 2008; 104 (4): 1393–1406.
14. De Palma A., Nalesso G. WNT signalling in osteoarthritis and its pharmacological targeting. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2021; 269: 337–356.
15. De Santis M., Di Matteo B., Chisari E., et al. The role of Wnt pathway in the pathogenesis of OA and its potential therapeutic implications in the field of regenerative medicine. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 7402947.
16. Bierma-Zeinstra S.M., Verhagen A.P. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (2): 213.



17. Karsdal M.A., Michaelis M., Ladel C., et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (12): 2013–2021.
18. Mobasheri A., Saarakkala S., Finnilä M., et al. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-2091.
19. Большая медицинская энциклопедия / под ред. Б.В. Петровского. 3-е издание // <https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%A4%D0%95%D0%9D%D0%9E%D0%A2%D0%98%D0%9F?ysclid=1f1dfpytzz31982450>. Дата обращения 09.03.2023.
20. Dell'Isola A., Allan R., Smith S.L., et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2016; 17 (1): 425.
21. Deveza L.A., Nelson A.E., Loeser R.F. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2019; 37 Suppl. 120 (5): 64–72.
22. Mobasheri A., van Spil W.E., Budd E., et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2019; 31 (1): 80–89.
23. Oo W.M., Little C., Duong V., Hunter D.J. The development of disease-modifying therapies for osteoarthritis (DMOADs): the evidence to date. *Drug Des. Devel. Ther*. 2021; 15: 2921–2945.
24. Oo W.M., Hunter D.J. Repurposed and investigational disease-modifying drugs in osteoarthritis (DMOADs). *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2022; 14: 1759720X221090297.
25. Kadam U.T., Croft P.R. Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice. *J. Rheumatol*. 2007; 34 (9): 1899–1904.
26. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Лиля А.М. Диациреин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью. *Современная ревматология*. 2018; 12 (4): 54–58.
27. Чичасова Н.В. Современные подходы к терапии остеоартрита. *Медицинский совет*. 2020; 4: 126–135.
28. Park D., Park Y.M., Ko S.H., et al. Association between knee osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease and the synergistic adverse effects of lack of exercise. *Sci. Rep*. 2023; 13 (1): 2777.
29. Migliore A., Gigliucci G., Alekseeva L., et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2019; 11: 1759720X19893800.
30. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. Дата обращения 09.03.2023.
31. Kay A.G., Griffiths L.G., Volans G.N., Grahame R. Preliminary experience with diacetylrhein in the treatment of osteoarthritis. *Curr. Med. Res. Opin*. 1980; 6 (8): 548–551.
32. Boittin M., Rédini F., Loyau G., Pujol J.P. Effect of diacerhein (ART 50) on the matrix synthesis and collagenase secretion by cultured joint chondrocytes in rabbits. *Rev. Rhum. Ed. Fr*. 1993; 60 (6 Pt. 2): 68S–76S.
33. Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C., et al. Diacerhein and rhein reduce the interleukin 1beta stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *J. Rheumatol*. 1998; 25 (12): 2417–2424.
34. Gadotti V.M., Martins D.F., Pinto H.F., et al. Diacerein decreases visceral pain through inhibition of glutamatergic neurotransmission and cytokine signaling in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2012; 102 (4): 549–554.
35. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch. Intern. Med*. 2006; 166 (17): 1899–1906.
36. Bartels E.M., Bliddal H., Schøndorff P.K., et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 (3): 289–296.
37. Fidelix T.S., Macedo C.R., Maxwell L.J., Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; 2: CD005117.
38. Pelletier J.P., Raynauld J.P., Dorais M., et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (12): 3858–3868.
39. Li G., Zhang Z., Ye Y., et al. Efficacy, residual effectiveness and safety of diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (46): e31700.
40. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Плейотропные эффекты диациреина у коморбидных пациентов с остеоартритом. *Современная ревматология*. 2022; 16 (4): 98–104.
41. Ramos-Zavala M.G., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2011; 34 (7): 1591–1594.
42. Tobar N., Oliveira A.G., Guadagnini D., et al. Comment on: Ramos-Zavala et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1591–1594. *Diabetes Care*. 2012; 35 (2): e13; author reply e14.



43. Villar M.M., Martínez-Abundis E., Preciado-Márquez R.O., González-Ortiz M. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017; 61 (2): 188–192.
44. Cardoso C.R.L., Leite N.C., Carlos F.O., et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2017; 40 (10): 1356–1363.
45. Jangsiripornpakorn J., Srisuk S., Chailurkit L., et al. The glucose-lowering effect of low-dose diacerein and its responsiveness metabolic markers in uncontrolled diabetes. *BMC Res. Notes.* 2022; 15 (1): 91.
46. Guo S., Guo X., Zhang H., et al. The effect of diacerein on type 2 diabetic mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *J. Diabetes Res.* 2020; 2020: 2593792.
47. Nowrouzi-Sohrabi P., Tabrizi R., Jalali M., et al. Effects of diacerein intake on cardiometabolic profiles in type 2 diabetics: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Curr. Med. Chem.* 2021; 28 (4): 840–852.
48. Yu Y.K., Yu F., Ye C., et al. Combination therapies of diacerein and febuxostat inhibit IL-1 β responses and improve clinical symptoms in patients with refractory gout. *Am. J. Ther.* 2017; 24 (3): e290–e297.
49. Mohan G.C., Zhang H., Bao L., et al. Diacerein inhibits the pro-atherogenic & pro-inflammatory effects of IL-1 on human keratinocytes & endothelial cells. *PLoS One.* 2017; 12 (3): e0173981.
50. He A., Shen J., Xue Y., et al. Diacerein attenuates vascular dysfunction by reducing inflammatory response and insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021; 585: 68–74.
51. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Рахов Д.А. Влияние диацереина на клиническое течение остеоартрита и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией. *Лечащий врач.* 2018; 4: 40.
52. Bruyere O., Honvo G., Veronese 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; 49 (3): 337–350.
53. Каратеев А.Е. Достоинства и недостатки диацереина. *Современная ревматология.* 2014; 4: 90–95.
54. Pavelka K., Bruyère O., Cooper C., et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging.* 2016; 33 (2): 75–85.
55. Honvo G., Reginster J.Y., Rabenda V., et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging.* 2019; 36 (Suppl. 1): 65–99.
56. Елисеева Л.Н., Бочарникова М.И., Бледнова А.Ю., Жихарева О.А. Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита. *РМЖ.* 2021; 10: 36–40.

Modern Trends of Pathogenetic Therapy of Osteoarthritis

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Osteoarthritis (OA) is the most common rheumatic disease, which is the important cause of chronic pain, functional limitation, impaired quality of life and social activity in the older population. Modern conceptions about the pathogenesis of OA include activation of the immune mechanisms of innate and adaptive immunity, hyperproduction of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α , interleukin 1 β , with the development of chronic inflammation. The predominance of certain pathogenetic mechanisms determines the development of various molecular endotypes (bone, cartilaginous, inflammatory) and clinical phenotypes of OA. Pathogenetic heterogeneity implies a possible personalization of approaches to the treatment of OA. In addition, comorbidity is very typical for OA, leading to the formation of multimorbidity, which can significantly limit the use of a number of groups of drugs, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Thus, the role of a group of drugs known as 'symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)' is increasing, which are now beginning to be considered as a 'disease-modifying osteoarthritis drug (DMOAD)'. This is reflected in our previously published three-stage strategy of the complex therapy of osteoarthritis. Diacerein plays a special role in the treatment of OA, because of its specific mode of action, including anti-inflammatory and immunomodulatory properties, in combination with good parameters of gastrointestinal and cardiovascular safety, which allows the drug to be used in patients with contraindications to NSAIDs. In addition, diacerein can have a pleiotropic effect on the patient, in parallel with the treatment of OA, positively affecting comorbid conditions such as diabetes mellitus. Thus, diacerein can be considered as the drug of first choice in the inflammatory endotype of OA, as well as in OA patients with severe comorbidity.

Key words: osteoarthritis, pathogenesis, endotype, phenotype, comorbidity, SYSADOA, diacerein

ВАЛЬСИРУЙ БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ



ДИАРТРИН (диациреин) —
СИМПТОМ-МОДИФИЦИРУЮЩИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ
И ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диартрин, ЛП-002723, дата пересмотра 07.10.2021 г. Реклама. М-М-DIA-2022_06-636



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Современные подходы к терапии ревматоидного артрита в свете обновленных рекомендаций EULAR-2022

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpozd@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Современные подходы к терапии ревматоидного артрита в свете обновленных рекомендаций EULAR-2022. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 48–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-48-55

Рассмотрены обновленные рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (РА) с учетом последних достижений в этой области.

Международная рабочая группа представила пять основополагающих принципов и 11 рекомендаций, касающихся применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Сформулированы рекомендации по монотерапии, комбинированной терапии, стратегиям лечения (лечение до достижения цели) и постепенному снижению дозы при устойчивой клинической ремиссии. Особое внимание уделено аспектам безопасности, в том числе риску развития серьезных сердечно-сосудистых событий и злокачественных новообразований при использовании ГИБП и таргетных БПВП.

В целом обновленные рекомендации EULAR обеспечивают консенсус в отношении подходов к лечению РА, включая вопросы безопасности, эффективности и экономической целесообразности.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты, таргетные базисные противовоспалительные препараты, рекомендации по лечению*

В 2010 г. эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) разработали проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита (РА), в котором впервые была дана сводная характеристика безопасности существующих антиревматических препаратов и предложена стратегия их последовательного применения [1]. В связи с появлением на фармацевтическом рынке новых антиревматических препаратов рекомендации EULAR были пересмотрены и дополнены в 2013, 2016 и 2019 гг. [2–4].

Несмотря на то что в течение последних трех лет новые препараты для лечения РА не регистрировались, в 2022 г. возникла необходимость обновления существующих рекомендаций [5]. Это было продиктовано в основном двумя обстоятельствами. Во-первых, в 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США выпустило документ, содержащий новую информацию о риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований у пациентов, принимающих тофацитиниб (ТОФА) [6, 7].



Во-вторых, в последних обновленных рекомендациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) по ведению РА эксперты не советуют применять глюкокортикоиды (ГК), поскольку, по их мнению, потенциальный вред от ГК превышает ожидаемую пользу [8]. С учетом того что в настоящее время ГК широко используются в виде bridge-терапии в период аккумуляции эффекта стандартных базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) в начале лечения РА с последующим быстрым снижением дозы [9], требуется повторное рассмотрение данного вопроса. Помимо этих двух аспектов большое внимание уделено вопросам безопасности применения отдельных групп препаратов, таких как ингибиторы янус-киназы. В результате обсуждения были сформулированы пять основополагающих принципов, касающихся общих аспектов лечения РА, и 11 рекомендаций, содержащих более подробную информацию. Указанные положения будут рассмотрены ниже.

Основополагающие принципы и комментарии к ним

Пять основополагающих принципов лечения РА.

А. Тактика лечения РА должна быть выбрана совместно ревматологом и пациентом и направлена на достижение наилучшего результата. Формулировка этого принципа оставлена без изменений, то есть полностью соответствует положению рекомендаций 2019 г. Однако в сопроводительном тексте оригинального документа указано, что понятие «совместное решение» (shared decision) подразумевает признание важности предпочтений пациента при выборе тактики лечения.

В. Выбранные методы лечения должны учитывать клинико-лабораторную активность заболевания, аспекты безопасности терапии и другие факторы, такие как коморбидность и быстрота прогрессирования структурного повреждения. Этот принцип остался неизменным с 2016 г., однако в текущей редакции особо подчеркивается важность тщательного сбора анамнеза болезни и других данных о пациенте. *С. Ревматологи – это первоочередные специалисты, которые должны осуществлять ведение больных РА.* Несмотря на то что во многих странах мира количество сертифицированных ревматологов недостаточно для курации всех пациентов с РА или такие специалисты отсутствуют вовсе, а лечение больных ревматологического профиля осуществляют врачи общей практики (семейные врачи), было решено сохранить исходную формулировку этого принципа. Таким образом, он определяет важность специализированной помощи при РА, поскольку ревматологи имеют необходимые знания и опыт в отношении применения синтетических БПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе владеют информацией о профиле безопасности этих препаратов, а также в отношении лечения сопутствующих заболеваний.

Д. С учетом гетерогенности патогенеза РА пациенту может потребоваться несколько антиревматических препаратов с различными механизмами действия, а также несколько последовательных схем терапии на протяжении всей жизни. Этот принцип впервые был обозначен в качестве основополагающего в 2019 г. и одобрен в 2022 г. Постулируемый EULAR подход «лечение до достижения цели» (treat-to-target) предполагает как минимум 50%-ное снижение активности заболевания в течение трех месяцев и достижение основной цели лечения, а именно ремиссии при раннем РА или низкой активности болезни при длительно текущем заболевании, в срок до шести месяцев. Таким образом, целесообразно избегать слишком быстрого чередования схем лечения, поскольку для развития полного эффекта антиревматических препаратов может потребоваться несколько недель или месяцев.

Е. При выборе терапии ревматологу необходимо учитывать высокие персональные, медицинские и общественные издержки, с которыми сопряжено лечение РА. Следовательно, при аналогичной целесообразности применения двух антиревматических препаратов для конкретного пациента следует использовать тот, который экономически более выгоден. Это положение относится как к БПВП, так и к ГИБП. Экономическую выгоду необходимо рассматривать с общей точки зрения, поскольку она связана не только со стоимостью медикаментов, но и с больничными или социальными расходами и личными расходами пациента.

Рекомендации и комментарии к ним

Рабочей группой были сформулированы 11 рекомендаций, то есть на одно меньше по сравнению с рекомендациями 2019 г. [9]. Рекомендации 1–5, а также 7 и 9 были оставлены без изменений, а в 11-й рекомендации объединены положения 11-й и 12-й рекомендаций 2019 г. Ниже представлена краткая характеристика каждой из них.

Рекомендация 1. Лечение БПВП следует начинать, как только будет поставлен диагноз РА. В свете недавних дискуссий об определениях «пре-РА» [10–12] обсуждался вопрос, ограничивается ли термин «диагноз РА» пациентами с полной картиной заболевания или также включает пациентов с подозрением на РА. Большинство экспертов отметили, что вся доказательная база лечения РА основывается на диагнозе (наблюдательные исследования) или классификации РА (рандомизированные контролируемые исследования – РКИ), поэтому данная рекомендация должна относиться к случаям РА с убедительной клинической картиной. Таким образом, в этот пункт не было внесено никаких изменений.

Рекомендация 2. Лечение должно быть направлено на достижение устойчивой ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента. Одним из главных обсуждаемых вопросов в данной области стал вопрос определения предпочтительной



цели терапии – ремиссия или низкая активность заболевания. При этом под устойчивой ремиссией или низкой активностью заболевания понимается сохранение этого состояния не менее шести месяцев. Рабочая группа пришла к соглашению о позиционировании ремиссии перед низкой активностью заболевания, поскольку у пациентов с ранним РА ремиссия является главной целью лечения. Однако в некоторых случаях низкая активность РА также может быть приемлемой терапевтической мишенью.

В этом контексте следует отметить, что, согласно мнению экспертов ACR/EULAR, актуальное определение ремиссии подразумевает пороговое значение общей оценки заболевания пациентом (patient global assessment – PGA) до 2 см по десятисантиметровой визуальной аналоговой шкале при сохранении не более одного припухшего и болезненного сустава и уровня С-реактивного белка не более 1 мг/дл [3, 13, 14].

Другой вопрос касался достоверности подсчета числа болезненных суставов и PGA в контексте фибромиалгии, нередко сопутствующей РА. Поскольку пациентам бывает трудно различить, какие из имеющихся у них симптомов обусловлены РА, а какие связаны с хронической распространенной болью, результаты оценки указанных показателей могут быть выше при сопутствующей фибромиалгии, что затрудняет оценку активности РА. В конечном итоге рабочая группа пришла к выводу о необходимости четко следовать пятому пункту предыдущих рекомендаций в отношении стратегии лечения до достижения цели, в котором говорится, что на выбор (составного) показателя активности заболевания и целевого значения должны влиять наличие сопутствующих заболеваний, особенностей пациента и рисков, связанных с приемом лекарств [4, 15]. Данная формулировка подразумевает наличие не только фибромиалгии, но и других факторов, например остеоартрита, влияющих на самочувствие пациента. Таким образом, при оценке эффективности терапии необходимо учитывать клинические нюансы в каждом отдельном случае, чтобы избежать как избыточного, так и недостаточно активного лечения РА. В этом контексте необходимо еще раз упомянуть важность основополагающего принципа С, поскольку именно ревматологи обладают достаточным уровнем квалификации, чтобы дифференцировать активность РА и фибромиалгию или другие потенциально искажающие картину факторы.

Рекомендация 3. Требуется частый мониторинг состояния пациента при наличии активности болезни (каждые один – три месяца), в отсутствие улучшения в течение трех месяцев от начала лечения или достижения выбранной цели к шестому месяцу терапия должна быть скорректирована. Данная рекомендация была оставлена без изменений относительно рекомендации 2019 г. Однако отмечена необходимость при оценке активности РА использовать те инструменты, которые содержат счет припухших суставов, в связи с чем подчеркивается важность экспертной оценки этого показателя.

Рекомендация 4. Метотрексат (МТ) должен быть частью первой стратегии лечения. В связи с этой и последующей рекомендацией (о назначении лефлуномида или сульфасалазина (СУЛЬФ) при противопоказаниях к применению МТ) обсуждался вопрос о применении гидроксихлорохина (ГХ). Согласно результатам РКИ [16], при оценке прогрессирования костной деструкции на фоне терапии СУЛЬФ и ГХ худший эффект отмечался в группе ГХ. Таким образом, ГХ можно применять у пациентов с ранним, легким течением заболевания, то есть в отсутствие неблагоприятных прогностических факторов, которыми противопоказаны или которые неудовлетворительно переносят три основных синтетических БПВП. Гидроксихлорохин также часто используется в комбинации синтетических БПВП, в частности МТ, СУЛЬФ и ГХ. В некоторых исследованиях было показано, что такая стратегия не дает каких-либо преимуществ и чаще вызывает побочные эффекты [17]. Поскольку тройная терапия по-прежнему применяется в качестве первой схемы лечения, термин «часть первой стратегии» был сохранен, несмотря на то что настоящая и предыдущая рабочие группы отдали предпочтение монотерапии МТ в сочетании с коротким курсом ГК. МТ следует использовать всегда, за исключением случаев непереносимости или наличия противопоказаний к его применению.

В результате обсуждения рабочая группа не пришла к единому мнению в отношении пути введения МТ. Что касается разовой дозы и эскалации, то при назначении достаточного количества фолиевой кислоты дозу МТ можно быстро повысить примерно до 25 мг/нед, что соответствует относительной дозе 0,3 мг/кг при весе около 80 кг. В Азии применяются более низкие недельные дозы.

Рекомендация 5. У пациентов с противопоказаниями к применению МТ (или ранней непереносимостью) лефлуномид или СУЛЬФ следует рассматривать как часть (первой) стратегии лечения. Данный пункт был оставлен без изменений относительно формулировки 2019 г., но с краткой ремаркой, касающейся термина «ранняя переносимость». Поскольку этот термин подразумевает отмену МТ и, следовательно, невозможность объективно оценить его эффективность, замена БПВП по-прежнему будет рассматриваться как первая стратегия с упором на ранние стадии заболевания. Таким образом, в качестве аналога термина «противопоказание» было решено оставить эту формулировку без изменений.

Рекомендация 6. Краткосрочный прием ГК в виде разных режимов и путей введения возможен при инициации или замене сБПВП, однако доза ГК должна быть снижена вплоть до отмены настолько быстро, насколько это клинически обосновано. По сравнению с формулировкой 2019 г. в формулировку данной рекомендации была добавлена фраза «вплоть до отмены». Поскольку ранее указанная рекомендация нередко трактовалась как обязательное использова-



ние МТ в сочетании с ГК, слово «краткосрочный» было поставлено в начале фразы и четко определены временные рамки – не более трех месяцев. В данной формулировке аналогично формулировкам 2019 г. и более ранних версий документа термин «сниженные дозы» всегда имел значение снижения дозы ГК до нуля, однако семантически этот термин часто интерпретировался как уменьшение дозы, а не полное прекращение приема лекарств.

Так, в исследованиях, в которых была предусмотрена схема уменьшения дозы и отмены ГК, 90% пациентов действительно прекратили прием ГК. При оценке через 24 месяца только 10% продолжали принимать ГК [18]. Однако, согласно результатам метаанализа индивидуальных данных пациентов, 10% из них продолжали использовать ГК, назначенные в виде bridge-схемы, через 6–12 месяцев [19]. В реальной клинической практике длительная терапия ГК проводится более чем у половины пациентов [20–22].

Таким образом, в обновленных рекомендациях сделан акцент на необходимости скорейшего прекращения приема ГК, в то время как невозможность отмены ГК из-за персистирующей активности заболевания рассматривается как недостаточная эффективность проводимой терапии СБПВП и необходимость ее корректировки в соответствии со стратегией лечения до достижения цели.

В то же время не вызывает сомнений эффективность комбинированной терапии ГК с СБПВП. В исследовании NORD-STAR было показано, что данная комбинация была не менее эффективна, чем комбинация цертолизумаба пэгол и МТ, а также комбинация тоцилизумаба (ТЦЗ) и МТ [23]. Результаты исследования указывают на сопоставимость эффективности комбинации СБПВП и ГК с эффективностью комбинации ГИБП и МТ, а именно на высокие показатели стойкой ремиссии по индексу активности болезни Крона (> 40%) через 24 недели.

Таким образом, шестая рекомендация была оставлена в силе с указанием на необходимость отмены ГК, как только это будет возможно.

При выборе схемы введения ГК предпочтение следует отдавать разовым парентеральным инъекциям или непродолжительным пероральным курсам с заранее спланированной схемой постепенной отмены в течение трех месяцев, то есть срока, в течение которого ожидается аккумуляция эффекта впервые назначенного СБПВП или их комбинации. Если по истечении трех месяцев пациент по-прежнему нуждается в дополнении ГК к СБПВП, данную схему лечения следует считать недостаточной и изменить. При добавлении ГИБП следует отменить ГК, поскольку такое сочетание не только излишне увеличивает продолжительность терапии ГК, но и связано с большим количеством нежелательных явлений, в частности развитием инфекций. Клиническая потребность в ГК в течение более чем четырех месяцев расценивается как неэффективность сопутствующего СБПВП.

В то же время, согласно результатам исследования GLORIA, терапия низкими дозами ГК в течение двух лет может быть не только эффективной, но и безопасной для пожилых пациентов [24].

Следует отметить, что серьезные нежелательные явления, ассоциированные с ГК (например, сердечно-сосудистые осложнения, инфекции, переломы), возникают после более чем пятилетнего применения. Таким образом, необходимы новые долгосрочные исследования безопасности ГК.

В целом рабочая группа определила термин «краткосрочное лечение ГК» как применение ГК в течение трех месяцев и менее, тогда как «долгосрочное» – в течение четырех – шести месяцев. Любое использование ГК более шести месяцев следует рассматривать как хроническое лечение ГК.

Важно отметить, что применение ГК в виде bridge-схемы рассматривается только при назначении или замене СБПВП, но не при назначении ГИБП либо таргетных БПВП (тБПВП).

Глюкокортикоиды также могут применяться с целью снятия обострения. При обострении в виде моноили олигоартрита может быть достаточным локальное использование ГК. При персистирующем полиартикулярном обострении следует пересмотреть базисную терапию.

Рекомендация 7. Если цель лечения не достигнута с помощью первой стратегии (СБПВП), в отсутствие неблагоприятных прогностических факторов следует обсудить возможность назначения других СБПВП. Это положение оставлено без изменений по сравнению с положениями 2016 и 2019 гг.

Еще один вопрос касался применения комбинаций СБПВП, в том числе тройной комбинации. Рекомендации EULAR не постулируют такую тактику, однако и не запрещают. Таким образом, в реальной клинической практике ревматологу предлагается принять оптимальное решение с учетом особенностей каждого отдельного пациента.

Рекомендация 8. Если цель лечения не достигнута с помощью первой стратегии СБПВП, то при наличии неблагоприятных прогностических факторов следует добавить ГИБП, в качестве варианта янус-киназа с учетом соответствующих факторов риска. В рекомендациях 2019 г. с точки зрения эффективности и безопасности ингибиторы янус-киназы рассматривались наравне с ГИБП. Однако, исходя из опубликованных результатов исследования ORAL-Surveillance [7], в формулировку рекомендации были внесены изменения. В ходе исследования ORAL-Surveillance было установлено, что среди больных РА старше 50 лет с факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) при применении ТОФА наблюдались большее число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений и более высокая частота злокачественных новообразований по сравнению с приемом ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО-α).



Большинство членов рабочей группы высказали мнение о том, что данные о рисках, связанных с ТОФА, в настоящее время относятся только к пациентам из группы ССР, поэтому могут быть отслежены и учтены. В то же время рабочая группа не обнаружила доказательств более высокого риска при применении ТОФА по сравнению с использованием ингибиторов ФНО- α у пациентов без ССР. Нельзя также исключить, что аналогичный риск может сопутствовать другим препаратам из группы ингибиторов янус-киназ. Таким образом, необходимы разумное назначение ингибиторов янус-киназ и тщательная оценка рисков, а также информирование пациента и совместное принятие решения о тактике лечения.

Рабочая группа также обратила внимание на определения, упомянутые в рекомендациях Европейского агентства лекарственных средств: возраст старше 65 лет, курение в прошлом, другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, другие факторы риска злокачественных новообразований и факторы риска тромбоемболических осложнений [25]. Эти данные были добавлены в виде сноски к восьмой рекомендации.

Помимо обсуждения места ингибиторов янус-киназ в терапевтических стратегиях обсуждались также другие вопросы, в том числе – следует ли изменить формулировку «таргетные БПВП» на формулировку «ингибиторы янус-киназ-1/2» или «ингибиторы янус-киназы-1»? Большинство членов рабочей группы поддержали идею о том, что в настоящее время невозможно достоверно утверждать о наличии более высоких или более низких рисков у разных препаратов этой группы на основе их (теоретической) селективности.

Рекомендация 9. ГИБП и тБПВП должны быть назначены в комбинации с сБПВП; у пациентов, которые не могут использовать сБПВП в качестве компонента терапии, ингибиторы биологических эффектов интерлейкина 6 (ИЛ-6) и тБПВП могут иметь некоторые преимущества по сравнению с другими препаратами. Поскольку с 2019 г. не было получено новых убедительных доказательств в отношении монотерапии ГИБП или тБПВП по сравнению с комбинированной терапией, данное положение осталось без изменений. Подразумевается, что пациенты, достигшие этой стадии, обычно хорошо переносят МТ и не нуждаются в прекращении приема препарата из-за непереносимости. Более того, как неоднократно указывалось в предыдущих версиях рекомендаций, доза МТ может быть снижена до 10 мг/нед, что также демонстрирует преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [26, 27].

Рекомендация 10. Если терапия ГИБП или тБПВП была неудачной, то следует рассмотреть возможность назначения других ГИБП или тБПВП, при неэффективности терапии одним ингибитором ФНО- α или ингибитором рецептора ИЛ-6 пациенты

могут получить биологический агент с другим механизмом действия либо другой ингибитор ФНО- α или ингибитор рецептора ИЛ-6. Установлено, что сарилумаб способен заменить ТЦЗ. Он эффективен у пациентов, резистентных к ТЦЗ. Таким образом, рекомендацию 2019 г. можно расширить, включив в нее ингибиторы рецептора ИЛ-6, а не только ингибиторы ФНО- α , несмотря на то что для первых получены данные только наблюдательных исследований [28, 29], но не РКИ.

Рекомендация 11. После прекращения приема ГК и достижении пациентом устойчивой ремиссии можно рассмотреть вопрос о снижении дозы ГИБП/тБПВП и/или сБПВП. Эта рекомендация была составлена из двух последних рекомендаций 2019 г., а именно: «если пациент находится в устойчивой ремиссии после постепенного снижения дозы ГК, можно рассмотреть возможность постепенного снижения дозы ГИБП/тБПВП, особенно если это лечение сочетается с сБПВП» и «если пациент находится в стойкой ремиссии, можно рассмотреть вопрос о снижении дозы сБПВП».

Получены данные об отсутствии различий в клинических исходах при уменьшении дозы ГИБП/тБПВП в первую очередь. Ранее предлагалось начать с уменьшения дозы ГИБП в связи с экономическими причинами. Однако анализ показал, что общие траты на снижение дозы сБПВП в первую очередь по сравнению с уменьшением дозы ингибитора ФНО- α не различались [30]. Таким образом, предпосылительной последовательности, по-видимому, не существует, и этот вопрос можно оставить для совместного решения пациента и ревматолога. Важно, что снижение дозы с/тБПВП/ГИБП следует начинать только в том случае, если пациент находится в стойкой строгой (по критериям ACR/EULAR) ремиссии не менее шести месяцев. Было также отмечено, что исследования по снижению дозы оказались очень разнородными, поэтому потребуются определенная стандартизация со стороны регулирующих органов или профессиональных ревматологических сообществ.

Обсуждение

Новая версия рекомендаций преимущественно сосредоточена на обсуждении новых данных о безопасности антиревматических препаратов.

Несомненным усовершенствованием можно считать меньшее количество рекомендаций. В 2010 г. было предложено 15 рекомендаций [1], которые поэтапно сокращались до 12 в 2019 г. и 11 в 2022 г.

Четкость и ясность формулировки каждого положения упрощает использование данной версии рекомендаций в клинической практике и снимает многие вопросы.

В рекомендации EULAR 2022 г. было внесено несколько принципиальных изменений. Первое изменение касается использования ГК в качестве терапевтического мостика при назначении сБПВП. В более



ранних версиях указывалось на целесообразность краткосрочного использования ГК с быстрым снижением дозы и прекращением их приема. Однако в новой версии эта тактика сформулирована четко и недвусмысленно. Эффективность ГК в качестве дополнения к СБПВП не подлежит сомнению, что было подтверждено в исследовании NORD-STAR: комбинация некоторых ГИБП и МТ не показала значительного клинического преимущества по сравнению с комбинацией ГК и МТ [23]. Следует отметить, что на сегодняшний день недостаточно данных для сравнения эффективности препаратов из группы ингибиторов янус-киназ и комбинации МТ с ГК. Эта задача обосновывает необходимость дальнейших исследований.

Второе изменение связано с возможностью назначения второго ингибитора рецептора ИЛ-6 после недостаточного ответа на первый [28, 29], что нашло отражение в десятой рекомендации.

Третье изменение – объединение 11-й и 12-й рекомендаций 2019 г., а также рассмотрение возможности постепенного снижения дозы препаратов у пациентов с устойчивой ремиссией [9].

Наиболее значительные изменения произошли в отношении восьмой рекомендации, в которой ранее предлагалось уравнивать ГИБП и тБПВП при выборе дальнейшей тактики в случае недостаточной эффективности комбинации МТ и ГК (исследование фазы II). Рабочая группа опиралась на результаты РКИ ORAL-Surveillance [7], в котором было выявлено повышение ССР и частоты злокачественных новообразований у получавших ТОФА по сравнению с применявшими ингибитор ФНО- α . Этот вопрос особенно актуален с учетом встречающихся в литературе указаний на риск развития злокачественных новообразований при использовании ингибиторов ФНО- α и других ГИБП [31, 32], чего, однако, не наблюдалось при анализе данных регистров [33, 34]. Следует отметить, что повышенная частота нежелательных событий отмечалась у пациентов из группы высокого риска по сравнению с пациентами из группы низкого риска даже при лечении ингибиторами ФНО- α . В то же время даже в группе более высокого риска вероятность наступления неблагоприятных событий была выше у получавших ТОФА по сравнению с принимавшими ингибиторы ФНО- α [35]. Механизмы, приводящие к увеличению частоты кардиологических нежелательных явлений, дискутабельны, поскольку недавно завершённое аналогичное РКИ ENTRASTE не показало их увеличения при лечении ТЦЗ по сравнению с приемом ингибиторов ФНО- α [36]. Кроме того, ТОФА представляет собой неселективный ингибитор янус-киназ. Таким образом, остается актуальным вопрос о возможности экстраполяции полученных данных на другие (селективные) ингибиторы янус-киназ. В настоящее время продолжаются два исследования, результаты которых могут подвести

исследователей к ответу на этот вопрос [37, 38]. Однако они станут доступны только к середине текущего десятилетия.

Восьмая рекомендация ставит ингибиторы янус-киназ на тот же уровень, что и ГИБП, но только для тех пациентов, у которых были учтены факторы риска развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений или злокачественных новообразований, при этом решение о терапии должно быть принято после совместного обсуждения врача и пациента. Это означает, что у пациентов с РА при наличии факторов риска злокачественного новообразования или развития сердечно-сосудистого нежелательного явления предпочтение следует отдавать ГИБП, независимо от механизма их действия. Только в отсутствие обозначенных факторов риска ингибиторы янус-киназ можно рассматривать как альтернативу ГИБП. Оценка рисков проводится только по согласованию с пациентом. При этом больные должны быть проинформированы о преимуществах и рисках всех препаратов, а выбор лечения – основываться на совместном решении в соответствии с первым основополагающим принципом.

В обновленных рекомендациях рабочая группа не рассматривала вопросы курации пациентов с неэффективностью нескольких ГИБП и/или тБПВП. В то же время было дано определение рефрактерного или трудно поддающегося лечению РА [39] и обозначена необходимость разработки стратегии лечения этих пациентов [40]. Важно отметить, что, поскольку в настоящее время предикторы ответа на лечение у отдельных пациентов не определены, рабочая группа рекомендует применять стратегию «лечение до достижения цели», которая подразумевает последовательное переключение между возможными ГИБП/тБПВП.

Заключение

Обновленная, пятая версия рекомендаций EULAR 2022 г. по лечению РА отражает прогресс в области ревматологии за последние десятилетия [41, 42]. Несмотря на непрерывный мониторинг, не подлежит сомнению необходимость регулярного анализа данных о новых препаратах, которые были одобрены для лечения РА или прошли успешные испытания фазы III клинических исследований, а также о новых проблемах, касающихся безопасности применения уже существующих антиревматических препаратов. Кроме того, требуется поиск более эффективных терапевтических стратегий. ☺

Конфликт интересов

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137–7. Работа не имела спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.



Литература

1. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (6): 964–975.
2. Aletaha D., Neogi T., Silman A., et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (9): 1580–1588.
3. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G., et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (3): 404–413.
4. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W.J., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (4): 631–637.
5. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): 3–18.
6. Food and Drug Administration USA. Initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib), 2021 // <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/initial-safety-trial-results-find-increased-risk-serious-heart-related-problems-and-cancer-arthritis/>.
7. Ytterberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R., et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (4): 316–326.
8. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (7): 1108–1123.
9. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (6): 685–699.
10. Molendijk M., Hazes J.M.W., Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? *RMD Open.* 2018; 4 (1): e000256.
11. Meehan G.R., Thomas R., Al Khabouri S., et al. Preclinical models of arthritis for studying immunotherapy and immune tolerance. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (10): 1268–1277.
12. Costenbader K.H., DiIorio M., Chu S.H., et al. Circulating blood metabolite trajectories and risk of rheumatoid arthritis among military personnel in the Department of Defense Biorepository. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (8): 989–996.
13. Studenic P., Smolen J.S., Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (10): 1702–1705.
14. Studenic P., Felson D., de Wit M., et al. Testing different thresholds for patient global assessment in defining remission for rheumatoid arthritis: are the current ACR/EULAR Boolean criteria optimal? *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (4): 445–452.
15. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (1): 3–15.
16. Van der Heijde D.M., van Riel P.L., Nuver-Zwart I.H., et al. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet.* 1990; 335 (8688): 539.
17. Erhardt D.P., Cannon G.W., Teng C.-C., et al. Low persistence rates in patients with rheumatoid arthritis treated with triple therapy and adverse drug events associated with sulfasalazine. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2019; 71 (10): 1326–1335.
18. Bergstra S.A., Sepriano A., Kerschbaumer A., et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): 81–94.
19. Van Ouwkerk L., Boers M., Emery P., et al. Individual patient data meta-analysis on continued use of glucocorticoids after their initiation as bridging therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; arid-2022–223443.
20. Curtis J.R., Jain A., Askling J., et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010; 40 (1): 2–14.e1.
21. Ocon A.J., Reed G., Pappas D.A., et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (12): 1522–1529.
22. Strangfeld A., Richter A., Siegmund B., et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (3): 504–510.
23. Hetland M.L., Haavardsholm E.A., Rudin A., et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ.* 2020; 371: m4328.
24. Boers M., Hartman L., Opris-Belinski D., et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (7): 925–936.
25. European Medicines Agency. Xeljanz (tofacitinib): increased risk of major adverse cardiovascular events and malignancies with use of tofacitinib relative to TNF-alpha inhibitors, 2021 // <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse-cardiovascular-events-malignancies-use-tofacitinib>.



26. Burmester G.-R., Kivitz A.J., Kupper H., et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1037–1044.
27. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R., et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (9): 1552–1563.
28. Emery P., van Hoogstraten H., Thangavelu K., et al. Subcutaneous sarilumab in patients with rheumatoid arthritis who previously received subcutaneous sarilumab or intravenous tocilizumab: an open-label extension of a randomized clinical trial. *ACR Open Rheumatol.* 2020; 2 (11): 672–680.
29. Tony H.-P., Feist E., Aries P.M., et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to Janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2022; 6 (1): rkac002.
30. Van Mulligen E., Weel A.E., Kuijper T.M., et al. Two-year cost effectiveness between two gradual tapering strategies in rheumatoid arthritis: cost-utility analysis of the TARA trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (12): 1550–1556.
31. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295 (19): 2275–2285.
32. Xie W., Yang X., Huang H., et al. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020; 50 (5): 930–937.
33. Askling J., Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20 (3): 334–339.
34. Strangfeld A., Pattloch D., Herzer P., et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (Suppl. 10): 342.
35. Charles-Schoeman C., Buch M.H., Dougados M., et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from oral surveillance. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): 119–129.
36. Giles J.T., Sattar N., Gabriel S., et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (1): 31–40.
37. Eli Lilly and Company. A study of Baricitinib in participants with rheumatoid arthritis (RA-BRANCH), 2019 // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04086745>.
38. Eli Lilly and Company. A study of Baricitinib (LY3009104) in participants with rheumatoid arthritis (RA-BRIDGE), 2019 // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03915964>.
39. Nagy G., Roodenrijs N.M., Welsing P.M., et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (1): 31–35.
40. Nagy G., Roodenrijs N.M., Welsing P.M., et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (1): 20–33.
41. Kvien T.K. EULAR 75-year anniversary: commentaries on key ARD papers from 1947. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (6): 751–752.
42. Smolen J.S. Greetings from the editor. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81: 748–750.

Modern Approaches to the Treatment of Rheumatoid Arthritis in the Light of the Updated Recommendations of EULAR-2022

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Evgeniya S. Aronova, eugpoz@mail.ru

The updated recommendations of EULAR are considered for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), taking into account the latest achievements in this field.

The International Working Group presented 5 fundamental principles and 11 recommendations concerning the use of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), glucocorticoids and biological DMARDs (bDMARDs). Recommendations on monotherapy, combination therapy, treatment strategies (treatment until the goal is achieved) and gradual dose reduction with sustained clinical remission are formulated. Safety aspects are considered, including the risk of serious cardiovascular events and the development of malignant neoplasms when using bDMARDs and synthetic targeted DMARDs. In general, the updated EULAR recommendations provide consensus on approaches to the treatment of RA, including issues of safety, efficacy and economic feasibility.

Key words: *rheumatoid arthritis, glucocorticoids, biological disease-modifying antirheumatic drugs, targeted disease-modifying antirheumatic drugs, recommendations for treatment*

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



30 МАЯ – 1 ИЮНЯ
2023 ГОДА

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»
МО, Г. КРАСНОГОРСК, УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20,
3-Й ПАВ., 4-Й ЭТ., КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20-Й ЗАЛ)



XV ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2023

БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!

В РАМКАХ ФОРУМА

XVII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2023»

XV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция
«Функциональная диагностика – 2023»

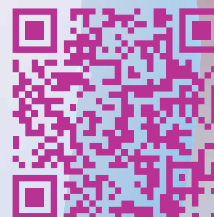
XVI Научно-практическая конференция интервенционных
онкорадиологов

II Всероссийский конгресс с международным участием **«Академия лабораторной
медицины: новейшие достижения – 2023»**

XV Юбилейная Международная специализированная выставка оборудования,
техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека
«МедФармДиагностика – 2023»

Международная специализированная выставка оборудования и технологий
лабораторной медицины **«ЛабЭкспо – 2023»**

Регистрация
и подробная информация
на сайте mediexpo.ru



Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»

XI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

КОНГРЕССНАЯ ПРОГРАММА

- **МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНСКИЙ ПЕТЕРБУРГ»**
- **ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ**
с участием руководителей и специалистов органов здравоохранения, отраслевых министерств и ведомств, представителей ВОЗ в России, ученых, ведущих экспертов, представителей бизнес-сообщества, общественных объединений
- **ПРОГРАММА ОФИЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
 - заседание профильной Комиссии Законодательного Собрания Санкт-Петербурга
 - мероприятия, организуемые органами исполнительной государственной власти
 - открытые заседания отраслевых общественных ассоциаций, союзов
- **ПРОГРАММА ДЕЛОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
 - подписание соглашений
 - биржа деловых контактов. Матчмейкинг программа
 - закрытые клубы
 - деловые экскурсии
- **ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ (БАЛЛЫ НМО)**
Тематические конференции, круглые столы, сессии, семинары, др.
- **ТОРЖЕСТВЕННАЯ И КУЛЬТУРНАЯ ПРОГРАММА**

ВЫСТАВОЧНАЯ ПРОГРАММА

- **ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**
Медицинская техника, изделия медицинского назначения, расходные материалы, услуги
- **ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ**
Фармацевтика, эстетическая и альтернативная медицина, товары для здорового образа жизни
- **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ И МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ**
- **ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНКУРС ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
- **ПРОГРАММА СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
Общественное пространство «Территория здоровья»

МОЛОДЕЖНАЯ ПРОГРАММА

- **КВАНТОРИУМ «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»**
Комплекс интерактивных мероприятий и активных форм взаимодействия с молодежью для привлечения внимания к работе в научной и практической медицине, формирования навыков и умений инновационной деятельности, пропаганды в молодежной среде здорового образа жизни

