

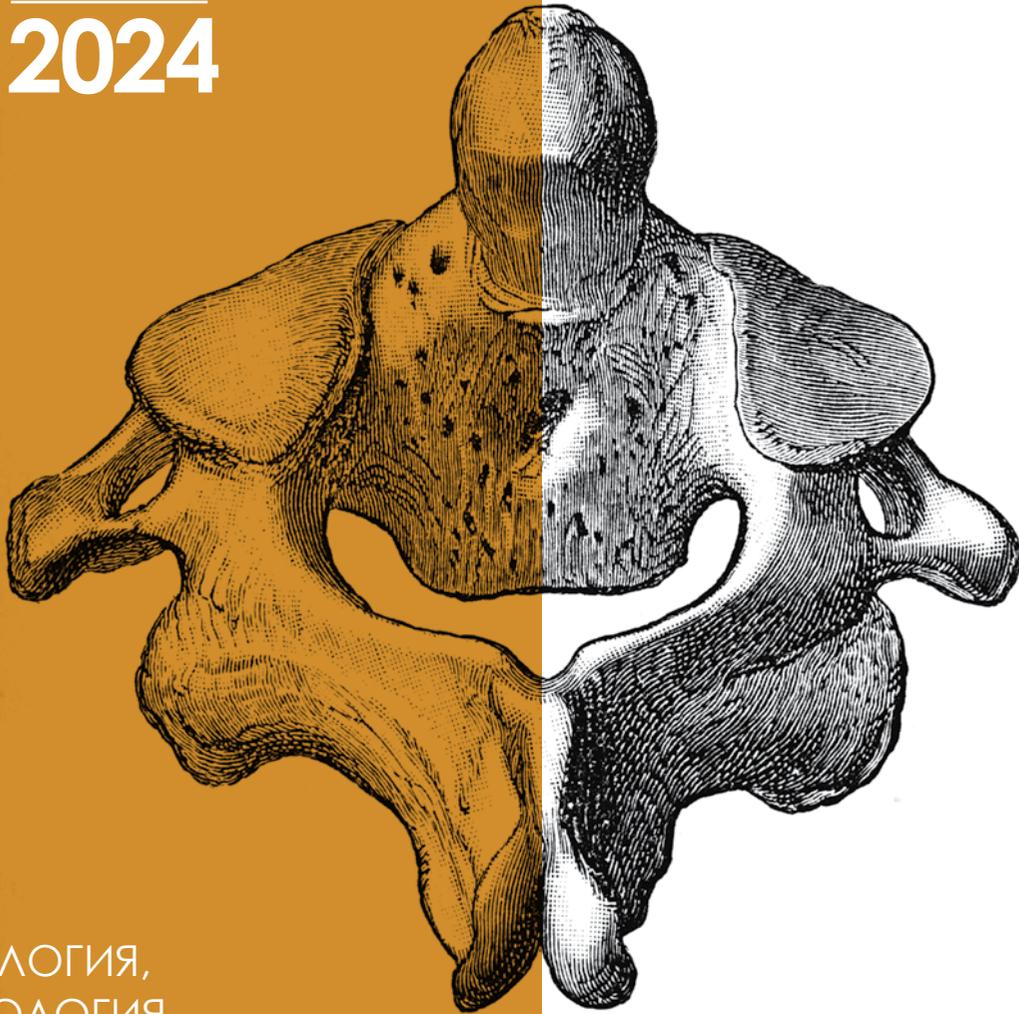
Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я  
**Ф А Р М А К О**

**Т Е Р А П И Я**

№

**25**

**ТОМ 20**  
**2024**



РЕВМАТОЛОГИЯ,  
 ТРАВМАТОЛОГИЯ  
 И ОРТОПЕДИЯ № 2

Эффективность внутри-  
 и внесуставного введения  
 ортобиологических  
 продуктов  
 при энтезопатии  
 медиальной  
 коллатеральной связки  
 коленного сустава

6

Влияние  
 золедроновой кислоты  
 на уровень маркеров  
 костного обмена  
 у пациенток  
 с постменопаузальным  
 остеопорозом

20

Выбор  
 симптом-модифицирующих  
 и уратснижающих  
 препаратов  
 при подагре

44



umedp.ru

Свежие выпуски  
 и архив журнала

25–27 СЕНТЯБРЯ 2024

XII ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
**ПМФЗ** **ФОРУМ**  
**ЗДОРОВЬЯ**  
**ПМФЗ-2024**

**КЛЮЧЕВОЕ СОБЫТИЕ ГОДА  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**



**ВЫСТАВКА  
КОНГРЕСС  
ФЕСТИВАЛЬ  
МОЛОДЕЖНЫЙ  
ФОРУМ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
КВЦ «ЭКСПОФОРУМ»

12+



Эффективная фармакотерапия. 2024.  
Том 20. № 25.  
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)  
Н.А. ДАЙХЕС, 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)  
Л.С. КРУГЛОВА, 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)  
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2024.  
Volume 20. Issue 25.  
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)  
Nikolay A. DAIKHES, 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. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Larisa S. KRUGLOVA, 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)  
Kristina V. ORLOVA, 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)  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
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, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

**Гастроэнтерология**  
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
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. ГАДЖИГОРОВА, 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**  
М.Н. МАМЕДОВ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, А.В. ПОГОЖЕВА,  
Г.Е. РОЙТБЕРГ (заместители главного научного редактора),  
Ф.Т. АГЕЕВ, Б.Г. АЛЕКЯН, А.С. АЛИЕВА, С.А. БОЙТЦОВ,  
Ю.И. БУЗИАШВИЛИ, М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК,  
С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ, М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ,  
А.А. ГАРГАНЕЕВА, М.Г. ГЛЕЗЕР, Ю.И. ГРИНШТЕЙН,  
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь), М.В. ЖУРАВЛЕВА,  
Ж.Д. КОБАЛАВА, Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО,  
В.В. КУХАРЧУК, В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИШЧУК, Ю.М. ЛОПАТИН,  
О.М. МАСЛОВА, О.А. МАХАЧЕВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,  
Ф.Н. ПАЛЕЕВ, С.В. ПОПОВ, В.В. СКИБИЦКИЙ, Д.А. СЫЧЕВ,  
О.Н. ТКАЧЕВА, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА, М.А. УМЕТОВ

**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)  
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
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, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, 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**  
M.N. MAMMADOV, S.T. MATSKEPLISHVILI, A.V. POGOZHEVA,  
G.Ye. ROYTBURG (Deputy Chief Scientific Editor),  
F.T. AGEEV, B.G. ALEKYAN, A.S. ALIYEVA, S.A. BOYTSOV,  
Yu.I. BUZIASHVILI, M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK,  
S.V. VILLEVALDE, M.I. VOEVODA, Ya.L. GABINSKY,  
A.A. GARGANEEVA, M.G. GLEZER, Yu.I. GRINSTEYN,  
S.A. DERBENEVA (Executive Secretary), M.V. ZHURAVLEVA,  
Zh.D. KOBALAVA, L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO,  
V.V. KUKHARCHUK, V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN,  
O.M. MASLOVA, O.A. MAKHACHEV, O.D. OSTROUMOVA,  
F.N. PALEEV, S.V. POPOV, V.V. SKIBITSKY, D.A. SYCHEV,  
O.N. TKACHEVA, Ye.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA, M.A. UMETOV

**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. NEZANANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

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

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,  
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. МАЛЫШЕВ, 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, С. ЧЕЧИЛОВА

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

**Корректор** Е. ПЕРВУШИНА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,  
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. MALYSHEV, 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, S. CHECHILOVA

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

**Corrector** Ye. PERVUSHINA

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

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Клинические исследования

- Л.А. КНЯЗЕВА, И.С. КНЯЗЕВ, С.Б. БЕКМУРОДЗОДА  
Современные возможности локальной инъекционной терапии  
патологии медиальной коллатеральной связки при остеоартрите  
коленного сустава 6
- Е.С. ЖУГРОВА, В.И. МАЗУРОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА,  
Д.А. ШИМАНЬСКИ  
Проблема сердечно-сосудистых рисков у пациенток  
с постменопаузальным остеопорозом 12
- Е.С. ЖУГРОВА, В.И. МАЗУРОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА,  
Д.А. ШИМАНЬСКИ  
Влияние терапии бисфосфонатами на уровень маркеров  
костного метаболизма у пациентов с остеопорозом 20

## Лекции для врачей

- Е.С. АРОНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Г.И. ГРИДНЕВА  
К проблеме долгосрочной безопасности базисных  
противовоспалительных препаратов, применяемых  
в ревматологии 26
- И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, Е.С. ЖУГРОВА  
Новые аспекты стратегии ведения пациентов с остеоартритом  
и высоким сердечно-сосудистым риском 36
- И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, М.С. ПЕТРОВА,  
Р.А. БАШКИНОВ  
Современная стратегия лечения подагры:  
фокус на симптом-модифицирующие  
и уратснижающие препараты 44

# Contents

## Clinical Studies

- L.A. KNYAZEVA, I.S. KNYAZEV, S.B. BEKMURODZODA  
Modern Possibilities of Local Injection Therapy of Pathology  
of the Medial Collateral Ligament in Osteoarthritis  
of the Knee Joint
- E.S. ZHUGROVA, V.I. MAZUROV, I.B. BELYAYEVA,  
D.A. SHIMANSKI  
The Problem of Cardiovascular Risks in Patients  
with Postmenopausal Osteoporosis
- E.S. ZHUGROVA, V.I. MAZUROV, I.B. BELYAYEVA,  
D.A. SHIMANSKI  
The Effect of Bisphosphonate Therapy on the Level of Markers  
of Bone Metabolism in Patients with Osteoporosis

## Clinical Lectures

- E.S. ARONOVA, B.S. BELOV, G.I. GRIDNEVA  
On the Problem of Long-Term Safety of Basic  
Anti-Inflammatory Drugs Used  
in Rheumatology
- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV, E.S. ZHUGROVA  
New Aspects of the Management Strategy for Patients  
with Osteoarthritis and High Cardiovascular Risk
- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV, M.S. PETROVA,  
R.A. BASHKINOV  
Modern Gout Treatment Strategy:  
Focus on Symptom-Modifying  
and Urate-Lowering Drugs

# нимесулид Нимесил®



🕒 Гранулированная форма – более быстрый результат<sup>1,\*</sup>

🕒 Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие<sup>2,3</sup>

🕒 Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в сравнении с другими НПВП ниже среднего<sup>4</sup>

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

1. Alessandrini, A et al. "Confronto di biodisponibilità tra due diverse forme farmaceutiche orali equidosate di nimesulide in volontari sani" [Comparison of the bioavailability of 2 different equal-dosage oral pharmaceutical forms of nimesulide in healthy volunteers]. La Clinica terapeutica vol. 118,3 (1986): 177-82. 2. Rainsford, K.D. "Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide". Inflammopharmacology vol. 14,3-4 (2006): 120-37. doi:10.1007/s10787-006-1505-9. 3. Bianchi, M, and M Brogгинi. "A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee". Drugs vol. 63 Suppl 1 (2003): 37-46. doi:10.2165/00003495-200363001-00006. 4. Castellsguie, Jordi et al. "Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy". Pharmacoepidemiology and drug safety vol. 22, 4. (2013): 365-75. doi:10.1002/pds.5385.

**М** **БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕДИАРИНГ**

**Базовая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Нимесил® от 29.02.2024. Показания к применению:** лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) 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; гиперергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, дикие, 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; лейкоцитоз и/или наличие триптофановых симптомов; острая боль в желудке или двенадцатиперстной кишке 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 острые кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровотоком; тяжелые нарушения свертывания 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. **Способ применения и дозы:** принимать внутрь. Содержимое пакетика растворить в стакане негазированной воды (приблизительно 100 мл), перемешать до получения суспензии с апельсиновым запахом. Суспензию необходимо употребить сразу после приготовления. Взрослым и детям (старше 12 лет (масса тела более 40 кг), по 1 пакетку (100 мг нимесулида) два раза в сутки, после еды. Пациенты пожилого возраста; нет необходимости в корректировке суточной дозы. Дети в возрасте 12-18 лет: корректировка дозы не требуется. Дети в возрасте до 12 лет: применение препарата, содержащего нимесулид, противопоказано. Максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг. Максимальная продолжительность курса лечения препаратом Нимесил® – 15 дней. Информации для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту ООО «Берлин-Хемия/МедиаРинг» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок В, Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеются вопросы о нежелательных явлениях, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com RU\_NIM-05-2024-v1\_print. Одобрено 12.04.2024.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате, используя QR-код





<sup>1</sup> ООО «Медицинский центр № 1»,  
Курск

<sup>2</sup> Таджикский государственный медицинский университет им. Авиценны,  
Душанбе

# Современные возможности локальной инъекционной терапии патологии медиальной коллатеральной связки при остеоартрите коленного сустава

Л.А. Князева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, И.С. Князев<sup>2</sup>, С.Б. Бекмуродзода, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Лариса Александровна Князева, larisaknyazev@yandex.ru

Для цитирования: Князева Л.А., Князев И.С., Бекмуродзода С.Б. Современные возможности локальной инъекционной терапии патологии медиальной коллатеральной связки при остеоартрите коленного сустава. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (25): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-25-6-10

Поражение медиальной коллатеральной связки (МКС) коленного сустава широко распространено как у пациентов пожилого возраста, страдающих остеоартритом, так и у молодых пациентов, активно занимающихся спортом. Перспективным направлением лечения этой патологии считается локальная инъекционная терапия (ЛИТ), в частности внутри- и внесуставное введение ортобиологических продуктов, одним из которых является коллагенсодержащий гидрогель – Сферо®ГЕЛЬ.

**Цель исследования** – изучить эффективность ЛИТ с применением коллагенсодержащего гидрогеля Сферо®ГЕЛЬ при энтезопатии МКС у пациентов с остеоартритом коленного сустава.

**Материал и методы.** В исследование включены 157 пациентов с симптомами энтезопатии МКС коленного сустава, подтвержденной данными ультразвукового исследования (УЗИ). Больные были разделены на три группы: первая группа (n = 54) – с синовиальным синдромом, вторая группа (n = 50) – с синовиальным синдромом и кистами Бейкера, третья группа (n = 53) – без синовиального синдрома.

Для лечения применяли ЛИТ, в частности вводили Сферо®ГЕЛЬ по разработанной схеме.

Выраженность проявлений энтезопатии оценивали до лечения, а также через 6 и 12 недель от его начала.

Для этого использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) и опросник WOMAC, а также проводили УЗИ.

**Результаты.** Выраженность боли при движении при оценке по ВАШ через шесть недель в первой группе уменьшилась на 52,3%, во второй группе – на 42,3%, в третьей группе – на 58,7%. На 12-й неделе наблюдения отмечалось еще более выраженное ее снижение – на 12,8, 10,9 и 19,6% соответственно. Боль в покое на шестой неделе уменьшилась на 64,7, 60,2 и 74,0% соответственно. На 12-й неделе положительная динамика сохранялась. Выраженная положительная динамика показателей WOMAC зафиксирована во всех группах наблюдения. Согласно данным УЗИ, у 82% пациентов отмечены купирование подвздошных бурситов, а также регресс симптомов энтезопатии МКС.

**Выводы.** ЛИТ энтезопатии МКС с применением коллагенсодержащего гидрогеля Сферо®ГЕЛЬ позволяла уменьшить интенсивность болевого синдрома и улучшить функциональное состояние сустава у большинства пациентов. При этом положительный эффект Сферо®ГЕЛЬ наблюдался уже после шести недель терапии и продолжал нарастать к 12-й неделе.

**Ключевые слова:** коленный сустав, медиальная коллатеральная связка, энтезопатия, коллагенсодержащий гидрогель, локальная инъекционная терапия, внутрисуставное введение, внесуставное введение



**П**оражение медиальной коллатеральной связки (МКС) коленного сустава – широко распространенное поражение периартикулярных тканей. Оно вносит весомый вклад в хронизацию и персистенцию болевого синдрома в коленном суставе как у пациентов пожилого возраста с формированием вальгусной деформации голени на фоне остеоартрита, так и у молодых пациентов на фоне активных занятий спортом.

Медиальная коллатеральная связка – одна из четырех основных связок, которые поддерживают и стабилизируют коленный сустав. Она является статическим стабилизатором медиальной поверхности коленного сустава, обеспечивая уменьшение нагрузки при вальгусном напряжении, а также вращательного и фронтального нагрузочного воздействия на большеберцовую кость.

На травмы МКС приходится до 40% травм коленного сустава [1]. Распространенность низкоэнергетических травм МКС, так же как частота встречаемости энтезопатии МКС у пациентов с остеоартритом коленных суставов, на сегодняшний день не установлена [2].

Медиальная коллатеральная связка является самой крупной структурой на медиальной поверхности коленного сустава. Ее длина достигает 8–10 см. Данная связка представлена поверхностной и глубокой частями. Поверхностная часть, известная как большеберцовая коллатеральная связка, состоит из волокон, которые берут начало проксимально от задней поверхности медиального надмыщелка бедренной кости и прикрепляются дистально к медиальному мыщелку большеберцовой кости на 5–7 см ниже линии сустава, то есть около, но позади прикрепления структур гусиной лапки. Глубокая часть МКС, известная как капсулярная связка средней трети, подразделяется на менискофemorальную (связки Хамфри и Врисберга) и менискотибиальную (вечная связка) части [3]. Ее можно рассматривать как утолщение медиальной поверхности суставной капсулы. Глубокая часть МКС признана основным вторичным ограничителем фронтального смещения большеберцовой кости, а также незначительным статическим стабилизатором вальгусного напряжения. Изолированное повреждение МКС проявляется местным отеком и весьма значимой болезненностью при пальпации в области медиальной поверхности коленного сустава. При этом неполное повреждение МКС может быть более болезненным, чем ее разрыв [4].

При подозрении на повреждение МКС наиболее эффективным методом визуализации признана магнитно-резонансная томография. Она позволяет определить локализацию и степень выраженности повреждения. Однако в рутинной клинической практике удобным и доступным методом диагностики патологии данной периартикулярной структуры является ультразвуковое исследование (УЗИ).

Локальная терапия с применением местных анестетиков и глюкокортикостероидов, как правило, ма-

лоэффективна. Она не обеспечивает существенного и долгосрочного купирования болевого синдрома. Кроме того, такое лечение может привести к структурным и морфологическим изменениям ткани связки, способствуя повреждению как структур коллаген-эластичного слоя [5, 6], так и клеточных компонентов [7]. Как следствие, рецидивирование и хронизация боли.

Перспективным представляется применение ортобиологических продуктов для внутрисуставного и внесуставного введения [8]. К таковым относятся инъекционные формы композиции гетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля Сферо®ГЕЛЬ (АО «БИОМИР сервис», Россия) из класса биоактивных резорбируемых гидрогелевых миметиков внеклеточного матрикса [8, 9].

Инъекционные формы Сферо®ГЕЛЬ содержат три основных компонента внеклеточного матрикса тканей сельскохозяйственных животных в количестве, не превышающем таковое в исходных тканях [10]. Речь, в частности, идет о белках, в основном коллагене I и II, протеогликанах и гликопротеинах.

В связи с изложенным выше представляется актуальным изучение репаративных возможностей локального применения Сферо®ГЕЛЬ при лечении патологии МКС.

### Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности локальной инъекционной терапии с применением Сферо®ГЕЛЬ Light и Сферо®ГЕЛЬ Medium при энтезопатии МКС у пациентов с остеоартритом коленного сустава.

### Материал и методы

В исследование были включены 157 пациентов, из них 133 женщины и 24 мужчины. Средний возраст больных составил  $42,0 \pm 6,5$  года.

У всех участников исследования имели место типичные симптомы энтезопатии МКС коленного сустава: четко локализованная боль при активных и пассивных движениях в проекции медиальной поверхности коленного сустава и болезненность при пальпации в проекции медиального надмыщелка бедренной кости. Длительность болевого синдрома составила  $2,5 \pm 1,4$  года.

У 68 (43,3%) пациентов отмечена варусная деформация голени. У 114 (72,6%) диагностирован остеоартрит третьей стадии по классификации Келлгрена – Лоренса, у 43 (27,4%) – остеоартрит второй стадии. Энтезопатия МКС подтверждена результатами УЗИ. В частности, обнаружены отек и кристаллические депозиты в зонах энтезисов связки, а также подвязочные бурситы. Ультразвуковое исследование суставов и периартикулярных структур проводилось на аппарате GE Logiq E9 XDclear 2.0 с использованием линейного датчика 9L-D (3–8 МГц, 38 мм). Синовиальный синдром выявлен у 104 (66,2%) больных, кисты Бейкера – у 96 (61,0%).



**Таблица 1. Схемы применения Сферо®ГЕЛЬ у пациентов с остеоартритом коленного сустава**

Группа	Способ введения	Схема терапии
Первая группа	В зону энтезисов МКС и внутрисуставно под ультразвуковым контролем	Сферо®ГЕЛЬ Light по 0,5 мл (общий объем – 2 мл) в проекцию энтезисов МКС и Сферо®ГЕЛЬ Medium внутрисуставно, после предварительной эвакуации синовиальной жидкости (объем – 2 мл)
Вторая группа	В зону энтезисов МКС и внутрисуставно под ультразвуковым контролем	Сферо®ГЕЛЬ Light по 0,5 мл (общий объем – 2 мл) в проекцию энтезисов МКС и Сферо®ГЕЛЬ Light в объеме 2 мл в верхний заворот коленного сустава после эвакуации синовиальной жидкости, затем Сферо®ГЕЛЬ Medium внутрисуставно (объем – 2 мл) (через четыре недели после введения Сферо®ГЕЛЬ Light)
Третья группа	В зону энтезисов МКС под ультразвуковым контролем	Сферо®ГЕЛЬ Medium по 0,5 мл (общий объем – 2 мл)

**Таблица 2. Динамика показателей WOMAC, баллы**

Показатель	Визит	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Боль	До лечения	78,9 ± 2,7	88,6 ± 3,4	86,8 ± 4,1
	6-я неделя лечения	65,7 ± 9,6	70,4 ± 5,2	65,3 ± 4,7
	12-я неделя лечения	26,5 ± 7,6	34,2 ± 4,3	38,6 ± 8,5
Скованность	До лечения	10,4 ± 3,5	11,8 ± 2,6	8,4 ± 4,2
	6-я неделя лечения	5,2 ± 2,2	6,3 ± 2,1	5,6 ± 2,5
	12-я неделя лечения	3,4 ± 1,5	3,7 ± 1,3	4,2 ± 2,7
Функциональность	До лечения	85,6 ± 4,4	98,7 ± 7,9	82,2 ± 4,2
	6-я неделя лечения	58,8 ± 11,2	74,4 ± 9,7	63,6 ± 8,6
	12-я неделя лечения	33,5 ± 7,6	44,8 ± 6,4	38,4 ± 5,4

**Таблица 3. Оценка выраженности боли при движении по ВАШ во время трех визитов, мм**

Визит	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
До лечения	65,34 ± 7,80	76,25 ± 6,30	55,37 ± 6,90
6-я неделя лечения	32,60 ± 5,10	32,26 ± 4,70	32,51 ± 3,60
12-я неделя лечения	28,43 ± 3,40	28,76 ± 3,60	26,14 ± 2,40

**Таблица 4. Оценка выраженности боли в покое по ВАШ во время трех визитов, мм**

Визит	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
До лечения	44,32 ± 5,60	52,34 ± 4,80	37,62 ± 6,40
6-я неделя лечения	15,65 ± 2,30	20,84 ± 2,10	9,79 ± 3,40
12-я неделя лечения	10,74 ± 2,20	12,75 ± 2,80	7,88 ± 5,70

Участники исследования были разделены на три группы. Первую группу составили 54 пациента с синовиальным синдромом, вторую – 50 пациентов с синовиальным синдромом и кистами Бейкера, третью – 53 пациента без синовиального синдрома. Ранее больные получали нестероидные противовоспалительные препараты (системные и локальные формы), а также медленнодействующие болезнь-модифицирующие препараты для лечения остеоартрита, что, однако, не сопровождалось значимым регрессом болевого синдрома.

До начала исследования 58 пациентам проводилась локальная инъекционная терапия – пункция суставов с эвакуацией жидкости и последующим введением глюкокортикостероидов в среднем до четырех раз в год. Из 58 больных 46 также ранее получали 1–3%-ные гиалуронаты как линейной, так и кросс-линк-структуры не реже двух раз в год на протяжении 3,5 ± 1,2 года. Эффект был удовлетворительным, но с упорным персистированием болевого синдрома в проекции энтезопатии МКС, особенно выраженным в ночные часы, что приводило к нарушениям сна.

Выбор инъекционных форм Сферо®ГЕЛЬ обусловлен составом средств, близким к составу внеклеточного матрикса.

Сферо®ГЕЛЬ обладает рядом особенностей [9]:

- 1) широкий спектр терапевтических эффектов в отличие от существующих инъекционных средств на основе гиалуроновой кислоты или гомогенных коллагенсодержащих гелей;
- 2) выраженный регенерирующий эффект для всех типов тканей на клеточном и молекулярном уровнях;
- 3) возможность варьировать скорость резорбции благодаря изменению размера микрочастиц сшитого коллагена и концентрации гидрогеля;
- 4) гипоаллергенность вследствие снижения уровня фракций высокомолекулярных белков.

У Сферо®ГЕЛЬ Light размер микрочастиц сшитой фракции коллагена – 30–100 мкм, срок резорбции – 1,0–1,5 месяца, у Сферо®ГЕЛЬ Medium размер микрочастиц сшитой фракции коллагена не более 100–200 мкм, срок резорбции – четыре – шесть месяцев. С учетом перечисленных ранее особенностей были применены разные схемы лечения Сферо®ГЕЛЬ, направленные как на коррекцию патологических процессов в МКС, так и на купирование синовиального синдрома в коленных суставах (табл. 1).

Оценка выраженности проявлений энтезопатии проводилась до лечения, а также через 6 и 12 недель от его начала. Во время каждого визита определяли уровень боли в покое и при движении с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), состоящая пациентов с помощью индекса остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis, WOMAC), а также оценивали эффективность лечения пациентом и врачом.



В качестве первичной конечной точки был выбран показатель «изменение боли при движении по ВАШ через 12 недель от начала лечения по сравнению с исходным значением».

Анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica 23. Применяли также методы описательной статистики с расчетом средних значений переменных, стандартных отклонений и определением статистической значимости различий между средними значениями переменных с помощью метода Уилкоксона для распределения, отличного от нормального.

### Результаты

На шестой неделе наблюдения во всех группах была отмечена положительная динамика всех показателей WOMAC (табл. 2).

Через шесть недель лечения боль при движении, оцениваемая по ВАШ, в первой группе уменьшилась на 52,3%, во второй группе – на 42,3%, в третьей группе – на 58,7% (табл. 3). К 12-й неделе по сравнению с шестой неделей зафиксировано еще более выраженное снижение боли – на 12,8, 10,9 и 19,6% соответственно.

Немаловажной является оценка динамики боли в покое, которая вносит существенный вклад в нарушения сна. На шестой неделе наблюдения данный показатель уменьшился во всех группах – на 64,7, 60,2 и 74,0% соответственно (табл. 4). Через 12 недель терапии положительная динамика сохранялась, что свидетельствовало о пролонгированном регенерирующем действии Сферо®ГЕЛЬ, а также о его положительных метаболических эффектах, направленных на нормализацию внутренней среды сустава.

Таким образом, выраженная положительная динамика показателей WOMAC и боли по ВАШ статистически достоверно ( $p < 0,5$ ) отмечалась во всех группах наблюдения.

Кроме того, к 12-й неделе лечения у 84% пациентов со стойким синовиальным синдромом не отмечалось рецидивов последнего. По данным УЗИ, у 82% были купированы симптомы подвздошных бурситов, регрессировали проявления энтезопатии МКС (уменьшение отека связки в зоне энтезиса) (рис. 1 и 2).

### Выводы

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы.

1. Локальная инъекционная терапия энтезопатии МКС у пациентов с остеоартритом коленного сустава с применением биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля Сферо®ГЕЛЬ позволяет добиться уменьшения интенсивности болевого синдрома и улучшения функционального состояния сустава у большинства пациентов уже через шесть недель и еще в большей степени к 12-й неделе.



Рис. 1. Ультразвуковое исследование коленного сустава до начала локальной инъекционной терапии: явления значительного отека медиальной коллатеральной связки, выраженного подвздошного бурсита

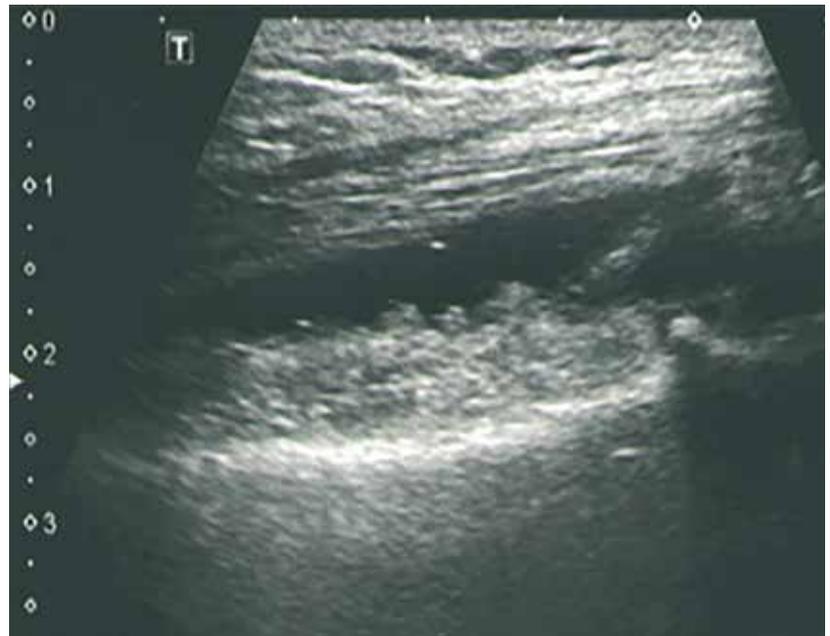


Рис. 2. Ультразвуковое исследование коленного сустава через шесть недель локальной инъекционной терапии: нормализация хода волокон медиальной коллатеральной связки, регресс явлений подвздошного бурсита

2. Применение локальной инъекционной терапии с использованием биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля Сферо®ГЕЛЬ обуславливает положительные структурные изменения МКС, а также регресс подвздошных бурситов. 🌟



## Литература

1. Bollen S. Epidemiology of knee injuries: diagnosis and triage. *Br. J. Sports Med.* 2000; 34 (3): 227–228.
2. Majewski M., Susanne H., Klaus S. Epidemiology of athletic knee injuries: A 10-year study. *Knee.* 2006; 13 (3): 184–188.
3. LaPrade R.F., Engebretsen A.H., Ly T.V., et al. The anatomy of the medial part of the knee. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2007; 89 (9): 2000–2010.
4. Phisitkul P., James S.L., Wolf B.R., Amendola A. MCL injuries of the knee: current concepts review. *Iowa Orthop. J.* 2006; 26: 77–90.
5. Wernecke C., Braun H.J., Dragoo J.L. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: a systematic review. *Orthop. J. Sports Med.* 2015; 3 (5): 2325967115581163.
6. Speed C.A. Fortnightly review: corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ.* 2001; 323 (7309): 382–386.
7. Nakazawa F., Matsuno H., Yudoh K., et al. Corticosteroid treatment induces chondrocyte apoptosis in an experimental arthritis model and in chondrocyte cultures. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (6): 773–781.
8. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Басок Ю.Б., Немец Е.А. Биомиметики внеклеточного матрикса в тканевой инженерии и регенеративной медицине для травматологии и ортопедии. *Opinion Leader.* 2020; 6 (35): 35–46.
9. Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Зоткин Е.Г. Клиническое значение и перспективы применения инъекционных форм биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в терапии остеоартрита. *Современная ревматология.* 2020; 14 (4): 132–137.
10. Соловьева И.В., Перова Н.В., Севастьянов В.И. Возможности применения биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего геля при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. *Современная медицина.* 2016; 2: 66–69.

### Modern Possibilities of Local Injection Therapy of Pathology of the Medial Collateral Ligament in Osteoarthritis of the Knee Joint

L.A. Knyazeva, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, I.S. Knyazev<sup>2</sup>, S.B. Bekmurodzoda, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> LLC 'Medical Center No 1', Kursk

<sup>2</sup> Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe

Contact person: Larisa A. Knyazeva, larisaknyazev@yandex.ru

*The lesion of the medial collateral ligament (MCL) of the knee joint is widespread both in elderly patients suffering from osteoarthritis and in young patients actively involved in sports. A promising area of treatment for this pathology is the use of orthobiological products for intra-articular and extra-articular injection for local injection therapy (LIT), one of which is the collagen-containing hydrogel Sphero®GEL.*

**The purpose of the study** – to study the effectiveness of LIT with the use of collagen-containing hydrogel Sphero®GEL in the treatment of MCL enthesopathy in patients with osteoarthritis of the knee joints.

**Material and methods.** The study included 157 patients with typical symptoms of MCL knee joint enthesopathy, confirmed by ultrasound data. The patients were divided into three groups: the first group (n = 54) with synovial syndrome, the second group (n = 50) with synovial syndrome and Baker's cysts, the third group (n = 53) without synovial syndrome.

For treatment, LIT was used with the introduction of Sphero®GEL according to the developed scheme.

The manifestations of enthesopathy were evaluated three times: before the start of treatment, 6 and 12 weeks after the start of treatment using the visual analog scale (VAS) and the WOMAC questionnaire, as well as ultrasound data.

**Results.** Pain when moving along the VAS in patients of the 1<sup>st</sup> group decreased by 52.3%, in the 2<sup>nd</sup> – by 42.3%, in the 3<sup>rd</sup> – by 58.7%. At the 12<sup>th</sup> week of follow-up, compared with the 6<sup>th</sup> week, there was an even more pronounced decrease in pain sensations by 12.8, 10.9 and 19.6%, respectively. Pain at rest in the 6<sup>th</sup> week of follow-up decreased by 64.7, 60.2 and 74.0%, respectively. At the 12<sup>th</sup> week of follow-up, the dynamics remained positive. Pronounced positive dynamics of WOMAC indicators was observed in all three observed groups. According to ultrasound data, 82% of patients showed relief of subligamentous bursitis, regression of the phenomena of MCL enthesopathy.

**Conclusions.** LIT enthesopathy of the MCL with the use of collagen-containing hydrogel Sphero®GEL makes it possible to reduce the intensity of pain syndrome and improve the functional state of the joint in most patients. At the same time, the positive effect of using Sphero®GEL was observed after 6 weeks of therapy and increased by the 12<sup>th</sup> week of follow-up.

**Keywords:** knee joint, medial collateral ligament, enthesopathy, collagen-containing hydrogel, local injection therapy, intra-articular injection, extra-articular injection

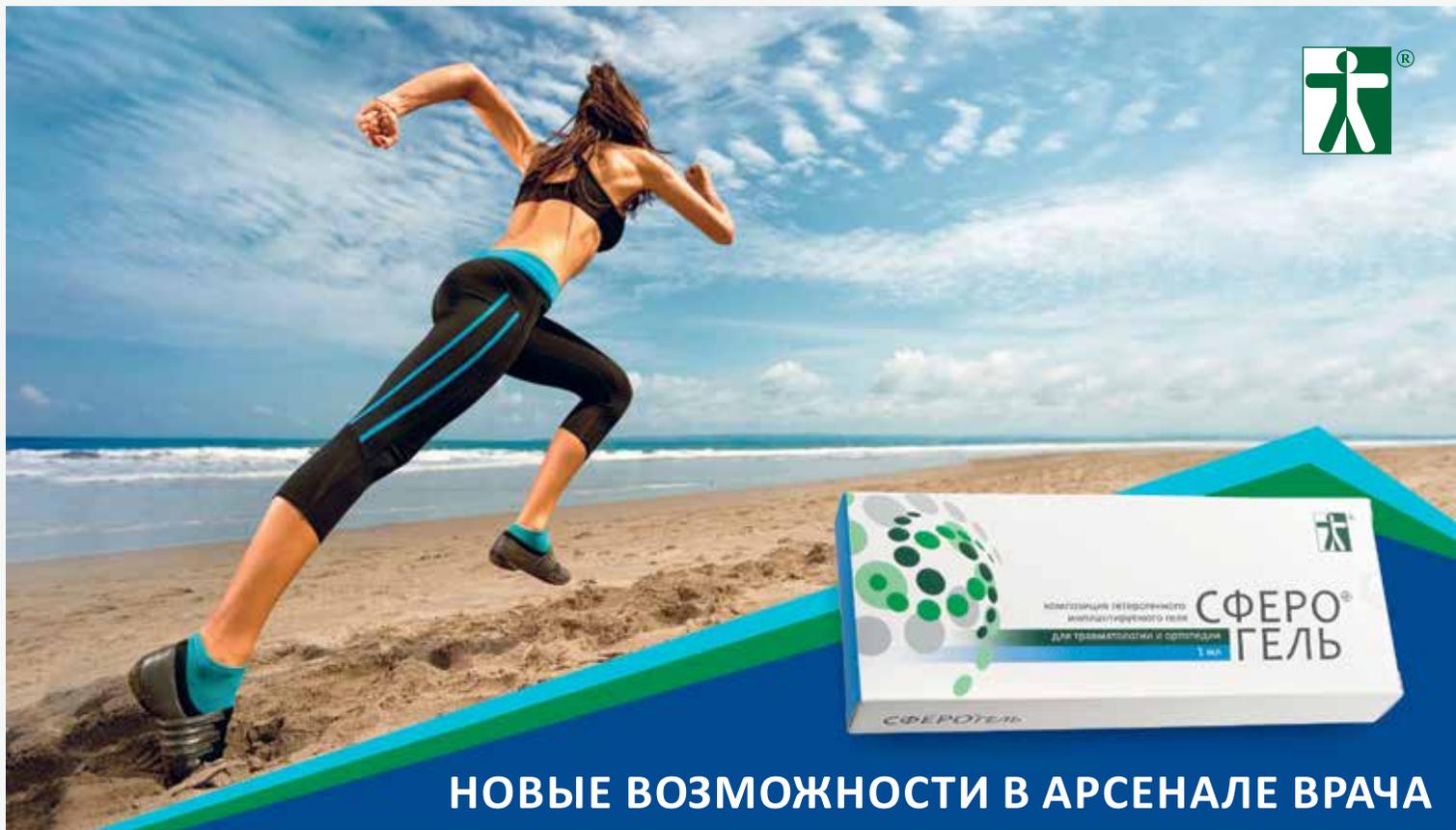
# СФЕРО®гель

LIGHT

MEDIUM

LONG

## АКТИВНЫЕ БИОМИМЕТИКИ ДЛЯ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ



### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В АРСЕНАЛЕ ВРАЧА

#### ЛОКАЛЬНАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ:

- Лечение остеоартрита (ОА) I–III ст. коленного, тазобедренного, локтевого, плечевого, голеностопного и др. суставов;
- Механические повреждения сухожилий, мышц, связок в результате травм;
- Контрактуры любой локализации;
- Профилактика остеоартрита после оперативных вмешательств и у пациентов с повышенной физической активностью, в том числе у спортсменов;
- В комплексном лечении заболеваний верхних, нижних конечностей, спины, шеи.

**СФЕРО®** композиция гетерогенного имплантируемого геля  
**ГЕЛЬ** для травматологии и ортопедии



АО «БИОМИР сервис»  
Россия, 143090, Московская обл., г. Краснознаменск  
ул. Строителей, д. 10, корп. 1. Тел. +7 (495) 111-64-95

[www.biomir.biz](http://www.biomir.biz)



<sup>1</sup> Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова

<sup>2</sup> Первый Санкт-  
Петербургский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. академика  
И.П. Павлова

# Проблема кардиоваскулярных рисков у пациенток с постменопаузальным остеопорозом

Е.С. Жугрова, к.м.н.<sup>1</sup>, В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
И.Б. Беляева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Д.А. Шиманьски<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Елена Сергеевна Жугрова, jugrova@mail.ru

Для цитирования: Жугрова Е.С., Мазуров В.И., Беляева И.Б., Шиманьски Д.А. Проблема кардиоваскулярных рисков у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (25): 12–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-25-12-19

*Остеопороз (ОП) – заболевание, характеризующееся снижением костной массы, что сопровождается остеопоротическими переломами вследствие незначительной травмы. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами тел позвонков и костей периферического скелета, что ассоциировано с дополнительными расходами на лечение и выплату средств в связи с временной нетрудоспособностью и инвалидностью. Кроме того, такие переломы могут стать причиной преждевременной смерти.*

*На сегодняшний день получены данные об общности патогенетических механизмов остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний.*

**Материал и методы.** *В когортное открытое проспективное исследование были включены 100 женщин с постменопаузальным остеопорозом и коморбидными заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) и 100 пациенток с теми же коморбидными заболеваниями, но без остеопороза.*

*У всех пациенток наряду с общеклиническим обследованием оценены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Абсолютный десятилетний риск переломов определяли с помощью FRAX, риск сердечно-сосудистых заболеваний – с помощью QRISK-3. Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) осуществлялась у лиц до 65 лет с использованием SCORE для стран с высоким уровнем риска. ССР < 1% считается низким, от 1 до 5% – умеренным, от 5 до 10% – высоким, от 10% – очень высоким. Лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом и сахарным диабетом, относятся к группе высокого и очень высокого ССР. Прогнозирование десятилетней выживаемости обследованных основывалось на определении индекса коморбидности Чарлсона.*

**Результаты.** *У пациенток с остеопорозом отмечены низкие показатели минеральной плотности костной ткани при исследовании позвоночника и бедренной кости, что подтверждали данные DXA, а также клинические проявления заболевания в виде низкоэнергетических переломов. Наиболее частыми (70%) были переломы позвонков.*

*У 88% женщин с остеопорозом в анамнезе имели место низкоэнергетические переломы – от одного до шести ( $p = 0,001$ ).*

*Среди коморбидной патологии у пациенток с остеопорозом чаще встречались артериальная гипертензия ( $p = 0,007$ ), хроническая сердечная недостаточность ( $p = 0,014$ ), острое*



нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ( $p < 0,001$ ), транзиторная ишемическая атака ( $p = 0,011$ ), фибрилляция предсердий ( $p = 0,02$ ). Наличие инсульта в анамнезе было связано с низким показателем минеральной плотности кости в шейке бедра ( $\gamma = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ), абсолютным десятилетним риском перелома шейки бедра ( $\gamma = 0,51$ ,  $p = 0,043$ ), уровнем систолического давления в аорте ( $\gamma = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ), измеренного методом аппланационной тонометрии, со скоростью пульсовой волны ( $\gamma = -0,71$ ,  $p = 0,04$ ), стажем менопаузы ( $\gamma = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем общего холестерина ( $\gamma = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ). В основной группе значения индекса Чарлсона составили пять (95% ДИ 3,7–7,0) баллов, риск смерти – 52%. В группе контроля показатель индекса Чарлсона был равен двум (95% ДИ 2,0–7,0) баллам, риск смерти – 26% ( $p = 0,004$ ). Согласно результатам SCORE и QRISK-3, у женщин с коморбидной патологией и постменопаузальным остеопорозом риск сердечно-сосудистых осложнений оказался выше, чем у женщин без остеопороза.

**Заключение.** При ведении лиц пожилого возраста с переломами в анамнезе необходим мультидисциплинарный подход. Прежде всего следует установить причину низкотравматического перелома, а затем назначить лечение с учетом коморбидности.

**Ключевые слова:** остеопороз, переломы, коморбидность, сердечно-сосудистый риск

**О**стеопороз (ОП) – системное метаболическое заболевание, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани, нарушением ее микроархитектоники, результатом чего являются снижение прочности кости и развитие переломов при низком уровне травмы [1, 2]. Наиболее часто переломы происходят в позвонках, в проксимальном отделе бедренной кости (шейка бедра, вертельная и подвертельная области), а также в дистальном отделе предплечья и проксимальном отделе плечевой кости, так называемые основные остеопоротические переломы [3].

Социальная значимость ОП определяется его последствиями – переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводящими к временной нетрудоспособности и в ряде случаев к инвалидизации и даже смерти. Кроме того, лечение лиц с переломами требует дополнительных расходов системы здравоохранения [4].

Факторы риска развития ОП с высоким уровнем доказательности вошли в онлайн-калькулятор FRAX, позволяющий рассчитывать десятилетнюю вероятность остеопоротического перелома. К таким факторам прежде всего относят наличие в анамнезе переломов, произошедших при низком уровне травмы. Данный фактор имеет даже большее прогностическое значение, чем уровень минеральной плотности кости (МПК). Установлено, что при переломе любой локализации риск последующего перелома увеличивается в 2,2 раза [6, 7].

В 2000-е гг. в России каждую минуту происходило семь переломов позвонков, каждые пять минут – перелом проксимального отдела бедренной кости. Свершившиеся переломы ассоциированы с повышенным риском смерти. Известно, что в течение года после перелома тазобедренного сустава показатели смертности среди женщин в возрасте 70 лет и старше увеличиваются [8, 9].

Поскольку переломы связаны не только со снижением качества жизни, но и повышением риска преждевременной смерти, инвалидизации и финансового бремени [10], важно выявлять лиц с высоким и очень высоким риском переломов и предоставлять им адекватную профилактику и лечение [11].

В настоящее время уже не вызывает сомнений общность механизмов патогенеза остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13]. Особенности клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний при сочетании с ишемической болезнью сердца и остеопороза было посвящено небольшое число исследований [14–17]. В частности, в данной популяции была установлена более высокая частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) и кардиалгий. У женщин с ОП отмечалась более высокая ригидность артерий, оцениваемая по скорости пульсовой волны и индексу аугментации, а также частота встречаемости гипертрофии левого желудочка и кальцификации артерий.

С учетом незначительного объема публикаций, посвященных связи остеопороза с сердечно-сосудистыми заболеваниями, эта проблема требует дальнейшего исследования для выявления особенностей формирования и течения данных состояний. В связи с этим целью нашей работы стала оценка частоты встречаемости и тяжести коморбидных заболеваний, а также факторов риска их развития при постменопаузальном остеопорозе.

### Материал и методы

В когортное открытое проспективное исследование было включено 100 женщин с постменопаузальным ОП и коморбидными заболеваниями (ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией) и 100 женщин с теми же коморбидными заболеваниями, но без ОП.



Критерии включения в исследование:

- постменопаузальный остеопороз;
- коморбидные заболевания (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия) легкой и средней степени тяжести;
- один и более повторных переломов (вертебральные и невертебральные) в анамнезе;
- амбулаторное лечение по поводу постменопаузального остеопороза в период постменопаузы (спонтанная аменорея более 12 месяцев или хирургическая менопауза минимум за шесть недель до начала скрининга);
- на момент скрининга Т-показатель МПК в поясничных позвонках менее -2,5, но не ниже -5,0 по результатам централизованной экспертной оценки с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA);
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании и обработку обезличенных персональных данных.

Критерии исключения:

- вторичный остеопороз;
- наличие в анамнезе гиперчувствительности к любым компонентам бисфосфонатов и костно-анаболической терапии;
- злокачественные новообразования;
- острые и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения;
- сосудистые заболевания мозга (ишемический или геморрагический инсульт) в острой фазе;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) второй Б и третьей стадий четвертого функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA);
- инфекционные заболевания;
- анемии средней и тяжелой степени;
- коагулопатии.

Минеральную плотность костной ткани оценивали на основании результатов DXA, проведенной на денситометре Hologic Discoveri Wi в двух точках – в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и шейке бедра. У участниц исследования наряду с общеклиническим обследованием проводилась оценка факторов

риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Абсолютный десятилетний риск переломов рассчитывался с помощью FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>), риск сердечно-сосудистых заболеваний – с помощью QRISK-3. Суммарный сердечно-сосудистый риск у лиц до 65 лет определяли на основании SCORE для стран с высоким уровнем риска. Таковой менее 1% считается низким, от 1 до 5% – умеренным, от 5 до 10% – высоким, 10% и более – очень высоким. Лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, и сахарным диабетом относятся к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Оценка прогноза десятилетней выживаемости обследованных выполнена с помощью индекса коморбидности Чарлсона. При расчете индекса Чарлсона баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, суммируются, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста, то есть в 50 лет – один балл, 60 лет – два балла и т.д.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 26 (SPSS Inc., США) и StatTech v. 3.1.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка при количестве исследуемых менее 50 или критерия Колмогорова – Смирнова при количестве исследуемых более 50. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а также границ 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Категориальные данные представляли с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении двух количествен-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациенток,  $M \pm SD$  (95% ДИ)/Me [Q1; Q3]

Показатель	Женщины без ОП	Женщины с ОП	p
Возраст, лет	64,0 [57,8; 70,0]	63,5 [58,0; 69,0]	0,538
Длительность менопаузы, лет	16 [10; 21]	15 [10; 21]	0,739
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,66 ± 2,58 (27,14–28,17)	32,60 ± 2,42 (27,41–32,72)	< 0,001*
МПК в L1–L4, SD	-1,80 [-2,30; -1,18]	-3,40 [-3,90; -2,90]	< 0,001*
МПК в бедре, SD	-1,3 [-2,0; -0,9]	-3,1 [-3,4; -2,8]	< 0,001*
FRAX, %	9,55 [7,67; 15,00]	37,00 [15,00; 32,50]	< 0,001*
QRISK-3, баллы	17,55 [13,45; 22,00]	20,40 [12,40; 36,55]	< 0,001*
Индекс Чарлсона, баллы	3,0 [3,0; 5,0]	5,0 [3,5; 7,0]	0,004*

\* Различия статистически значимы (p < 0,05).



ных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Уилкоксона. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, создавалась с помощью линейной регрессии.

### Результаты

Сравнительная характеристика пациенток представлена в табл. 1. По результатам обследования больные были разделены на две группы.

В первую группу (основную) вошли 100 женщин с постменопаузальным ОП и коморбидными заболеваниями. Их средний возраст составлял 63,5 (95% ДИ 58,0–69,0) года, длительность менопаузы – 15 (95% ДИ 10–21) лет, индекс массы тела (ИМТ) – 27,80 ± 2,42 кг/м<sup>2</sup>.

Вторую группу (контрольную) составили 100 женщин с коморбидными заболеваниями без ОП. В среднем их возраст составлял 64,0 (95% ДИ 57,8–70,0) года, длительность менопаузы – 16 (95% ДИ 10–21) лет, ИМТ – 27,60 ± 2,58 кг/м<sup>2</sup>.

Между пациентками с и без ОП различий по возрасту и длительности менопаузы не выявлено. ИМТ был статистически выше в основной группе – 32,60 (95% ДИ 27,41–32,72; p < 0,001) против 27,66 (95% ДИ 27,14–28,17; p < 0,001) кг/м<sup>2</sup>. В этой группе также наблюдались более низкие показатели МПК в L1–L4 – -3,40 (95% ДИ -3,90– -2,90; p < 0,001) против -1,80 (95% ДИ -2,30– -1,18; p < 0,001) SD. МПК в области бедра у женщин с ОП также была ниже, чем у женщин без ОП, – -3,1 (95% ДИ -3,4– -2,8; p < 0,001) и -1,3 (95% ДИ -2,0– -0,9; p < 0,001) SD.

У всех пациенток проведена стратификация абсолютного десятилетнего риска развития основных остеопоротических переломов с использованием FRAX-калькулятора (табл. 2). Установлено, что у пациенток с ОП риск остеопоротических переломов был выше по сравнению с пациентками без ОП. В основной группе FRAX составил 37,00 (95% ДИ 15,00–32,50; p < 0,001)%, в контрольной группе – 9,55 (95% ДИ 7,67–15,0; p < 0,001)%. При этом у всех женщин с ОП имели место предшествующие переломы. У женщин без ОП таковые отсутствовали.

Результаты анализа частоты остеопоротических переломов у пациенток с ОП в зависимости от локализации представлены на рис. 1. У всех обследованных женщин с ОП зафиксирован один остеопоротический перелом или более. Наиболее часто пациентки переносили перелом позвонков – 70,0%. На перелом лучевой кости приходилось 45,5% случаев, перелом шейки бедра – 17,0%. Перелом ребер имел место у 11,0% больных, голеностопного сустава – у 18,0%. Предшествующий перелом отмечен у 88,0% пациенток с ОП.

Таблица 2. Частота встречаемости основных факторов риска развития остеопороза у обследованных пациенток, абс. (%)

Показатель	Женщины без ОП	Женщины с ОП	p
Предшествующий перелом	0 (0)	100 (100)	< 0,001*
Перелом бедра у родителей	10 (10)	85 (85)	< 0,001*
Курение в настоящее время	21 (21)	46 (46)	< 0,05*
Прием глюкокортикоидов	0	0	0
Ревматоидный артрит	0	0	0
Вторичный остеопороз	0	0	0
Алкоголь 3 ЕД/сут и более	20 (20)	35 (35)	< 0,05

\* Различия статистически значимы (p < 0,05).

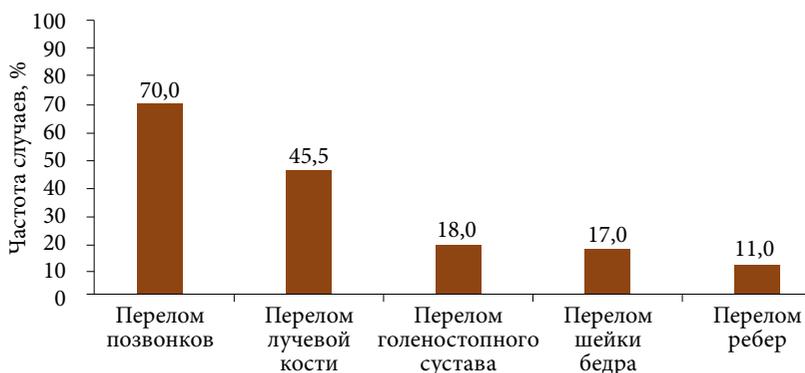


Рис. 1. Частота переломов костей в зависимости от локализации у пациенток с остеопорозом

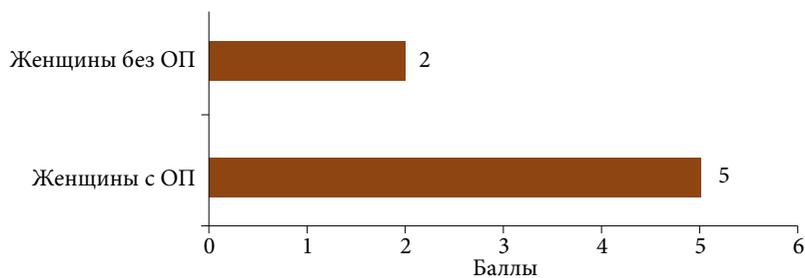


Рис. 2. Прогноз в отношении десятилетней выживаемости, оцениваемой по индексу Чарлсона, у обследованных пациенток, баллы

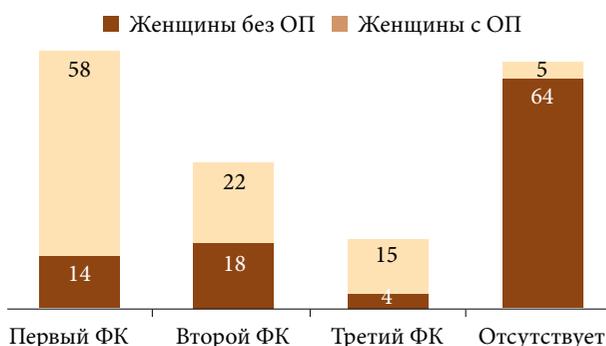


Рис. 3. Частота встречаемости стенокардии напряжения у обследованных пациенток (p < 0,05), %



Таблица 3. Частота встречаемости коморбидных состояний у обследованных пациенток, абс. (%)

Показатель	Женщины без ОП	Женщины с ОП	p
Артериальная гипертензия:			
▪ первая степень	54 (54,0)	18 (18,0)	< 0,001*
▪ вторая степень	36 (36,0)	51 (51,0)	< 0,001*
▪ третья степень	10 (10,0)	31 (31,0)	< 0,001*
Стенокардия напряжения:			
▪ отсутствует	64 (64,0)	5 (5,0)	< 0,05*
▪ первый ФК	14 (14,1)	58 (6,0)	< 0,001*
▪ второй ФК	18 (16,0)	22 (22,0)	< 0,001*
▪ третий ФК	4 (4,0)	15 (15,0)	< 0,001*
Инфаркт миокарда (постинфарктный кардиосклероз)	2 (2,0)	17 (17,2)	< 0,05*
Хроническая сердечная недостаточность:			
▪ отсутствует	78 (68,0)	51 (51,0)	< 0,05*
▪ первый ФК	22 (22,0)	36 (36,0)	< 0,05*
▪ второй ФК	0 (0,0)	11 (11,0)	< 0,05*
▪ третий ФК	0 (0,0)	2 (2,0)	< 0,05*
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1 (1,0)	16 (16,0)	< 0,05*
Транзиторная ишемическая атака	0 (0,0)	13 (13,1)	< 0,001*
Нарушение ритма	13 (13,0)	17 (17,0)	0,428
Фибрилляция предсердий	2 (2,0)	24 (24,0)	< 0,05*
Ранняя менопауза	10 (10,0)	22 (22,0)	< 0,05*
Злоупотребление алкоголем (более 3 ЕД/сут)	30 (30,0)	35 (35,0)	0,450
Курение:			
▪ некурящий	74 (74,0)	70 (70,0)	0,960
▪ экс-курильщик	13 (13,0)	14 (14,0)	
▪ курящие до 10 сигарет/сут	6 (6,0)	7 (7,0)	
▪ курящие более 20 сигарет/сут	3 (3,0)	3 (3,0)	
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	19 (19,0)	35 (35,0)	< 0,05*

\* Различия статистически значимы (p < 0,05).

Оценка прогноза десятилетней выживаемости, проведенная с помощью индекса Чарлсона, показала, что в основной группе прогноз был хуже, чем в контрольной. Так, у пациенток с ОП значения индекса Чарлсона составляли 5,0 (95% ДИ 3,7–7,0) балла, при этом показатель варьировался от двух до девяти баллов, риск смерти – 52%, у пациенток без ОП значения индекса Чарлсона – 2,0 (95% ДИ 2,0–7,0) балла, риск смерти – 26% (p = 0,004) (рис. 2). При сравнении групп по частоте встречаемости коморбидной патологии в основной группе таковая была выше, чем в контрольной (табл. 3). Артериальная гипертензия первой степени встречалась у 18,0 и 54,0% соответственно, второй степени – у 51,0 и 36,0%, третьей степени – у 31,0 и 10,0%. Следует отметить, что в основной группе отмечалось большее количество страдавших АГ второй и третьей степени (см. табл. 3). Стенокардия напряжения первого ФК диагностирована у 58,0% пациенток основной группы и 14,0% пациенток контрольной группы, второго ФК – у 22,0 и 18,0% соответственно, третьего ФК – у 15,0 и 4,0% (см. табл. 3).

Постинфарктный кардиосклероз наблюдался у 17,0% женщин с ОП и у 2,0% женщин без ОП. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе имело место у 16,0 против 1,0% соответственно. Хроническая сердечная недостаточность первого ФК выявлена у 36,0% женщин с ОП и 22,0% женщин без ОП, второго ФК – у 11,0 и 0% соответственно, третьего ФК – у 2,0 и 0%. Фибрилляция предсердий обнаружена у 24,0% пациенток с ОП и 2,0% больных без ОП.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у участниц исследования оценивался с помощью QRISK-3 и SCORE. В основной группе значения QRISK-3 составляли 20,40 (95% ДИ 12,40–36,55) балла, в контрольной группе – 17,55 (95% ДИ 13,45–22,00) балла. Все пациентки с ОП были отнесены к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (более 10%). В контрольной группе значения SCORE соответствовали умеренному (1–5%) и высокому (5–10%) риску. Анализ зависимости общего количества переломов от коморбидных заболеваний показал увеличение



общего количества переломов у пациенток с АГ третьей степени и фибрилляцией предсердий ( $p = 0,014$  и  $p = 0,025$  соответственно).

Следует отметить, что при сравнении групп по АГ наличие ОП чаще ассоциировалось с АГ второй и третьей степени – 51,0 и 31,0% случаев соответственно. У пациенток без ОП чаще наблюдалась АГ первой степени – 54,0 против 18,0% ( $p = 0,007$ ). В основной группе преобладала стенокардия напряжения второго и третьего ФК – 22,0 против 18,0% и 15,0 против 4,0% соответственно (рис. 3). Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям статистически выше была представлена у пациенток с ОП.

Распределение исследуемой популяции в зависимости от частоты встречаемости ХСН разных ФК по NYHA представлено на рис. 4. Необходимо подчеркнуть, что в группах зафиксированы статистически значимые различия в отношении ФК ХСН. Основным клиническим проявлением ХСН была одышка различной степени выраженности. ХСН первого ФК отмечалась у 36,0% пациенток с ОП и 22,0% больных без ОП, второго ФК – у 11,0 и 0% соответственно, третьего ФК – у 2,0 и 0%.

Наличие инсульта в анамнезе было связано с низкими показателями МПК в шейке бедра ( $\gamma = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ), абсолютным десятилетним риском перелома шейки бедра ( $\gamma = 0,51$ ,  $p = 0,043$ ), уровнем систолического давления в аорте, измеренного методом аппланационной тонометрии ( $\gamma = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ), со скоростью пульсовой волны ( $\gamma = -0,71$ ,  $p = 0,04$ ), стажем менопаузы ( $\gamma = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ) и с уровнем общего холестерина ( $\gamma = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

С целью прогнозирования риска развития инсульта нами разработан коэффициент инсульта, который рассчитывается по формуле:  $0,018 \times XCo \times VПВк-ф$ , где 0,018 – константа нелинейной регрессии, XCo – содержание общего холестерина в крови (ммоль/л), VПВк-ф – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте (м/с). При коэффициенте инсульта более одного прогнозируют высокий риск развития ишемического инсульта, менее одного – низкий риск.

Выбор критериев риска развития инсульта у женщин старше 50 лет проведен на основании анализа значимости признаков такового по данным построенной регрессионной модели. Регрессионная модель включает 23 признака, такие как возраст, ИМТ, продолжительность менопаузы, наличие ОП, десятилетний риск остеопоротических переломов, рассчитанный с помощью калькулятора FRAX, систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее гемодинамическое давление в аорте, индекс и давление аугментации, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицериды, скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте. Наибольшей прогностической ценностью обладали уровень общего холестерина ( $\beta - 0,20 \pm 0,06$ ,  $p = 0,0018$ ) и скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте

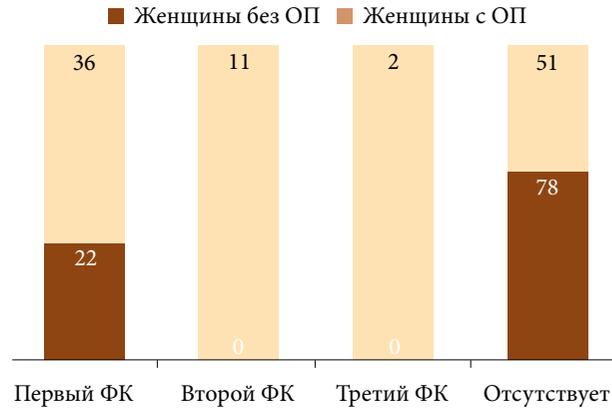


Рис. 4. Частота обнаружения разных функциональных классов хронической сердечной недостаточности у обследованных пациенток ( $p < 0,05$ ), %

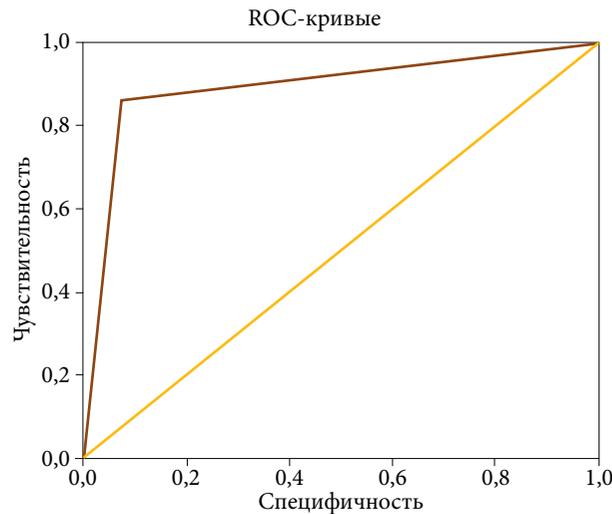


Рис. 5. Модель прогнозирования риска развития ишемического инсульта у женщин старше 50 лет

( $\beta - 0,502 \pm 0,090$ ,  $p = 0,03$ ). Коэффициент детерминации для регрессионной модели, включавшей XCo и VПВк-ф, составил 0,7, что может быть приемлемым результатом для данной модели прогнозирования. Точность модели оценена с помощью ROC-анализа. Чувствительность метода составила 86%, специфичность – 93%, точность – 86% (рис. 5).

### Обсуждение результатов

У пациенток с ОП показатели минеральной плотности костной ткани в позвоночнике и бедре были снижены, что было подтверждено данными DXA. Кроме того, у них имели место низкоэнергетические переломы. Наиболее частой локализацией переломов был позвоночник. На втором месте по частоте стояли переломы ребер и нижних конечностей. Переломы шейки бедра зафиксированы у 17% женщин.

У всех участниц исследования проведена оценка абсолютного десятилетнего риска переломов с использованием калькулятора FRAX. При сравнении частоты



встречаемости факторов риска ОП выявлено, что у 88% лиц с коморбидной патологией имели место предшествующие низкоэнергетические переломы в количестве от одного до шести ( $p = 0,001$ ). Это более значимый фактор риска развития ОП, чем МПК. У больных с переломом любой локализации риск последующего перелома увеличивается в 2,2 раза. При этом для прогноза большее значение имеют количество и локализация переломов.

У пациенток с ОП чаще устанавливали факт наследственной предрасположенности к остеопорозу, а именно семейный анамнез перелома шейки бедра ( $p = 0,001$ ).

При сравнении групп в отношении коморбидной патологии в основной группе чаще встречались артериальная гипертензия ( $p = 0,007$ ), хроническая сердечная недостаточность ( $p = 0,014$ ), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ( $p < 0,001$ ), транзиторная ишемическая атака ( $p = 0,011$ ), фибрилляция предсердий ( $p = 0,02$ ). Наличие инсульта в анамнезе коррелировало с низкими показателями МПК в шейке бедра ( $\gamma = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ), абсолютным десятилетним риском перелома шейки бедра ( $\gamma = 0,51$ ,  $p = 0,043$ ),

уровнем систолического давления в аорте, измеренного методом аппланационной тонометрии ( $\gamma = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ), со скоростью пульсовой волны ( $\gamma = -0,71$ ,  $p = 0,04$ ) и стажем менопаузы ( $\gamma = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ), а также с уровнем общего холестерина ( $\gamma = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

У женщин с ОП значения индекса Чарлсона составили 5,0 (95% ДИ 3,7–7,0) балла, варьируясь от двух до девяти баллов, риск смерти – 52%. У женщин без ОП значения индекса Чарлсона достигали 2,0 (95% ДИ 2,0–7,0) балла, риск смерти – 26% ( $p = 0,004$ ).

Согласно результатам SCORE и QRISK-3, у женщин с коморбидной патологией и постменопаузальным остеопорозом риск развития сердечно-сосудистых осложнений оказался выше, чем у женщин без остеопороза.

## Заключение

Нами установлено, что частота и тяжесть коморбидной патологии у пациенток с ОП были достоверно выше, чем у лиц без ОП. Поэтому в данной популяции важен мультидисциплинарный подход с учетом коморбидности и причины, приведшей к низкотравматическому перелому. ☺

## Литература

1. Arceo-Mendoza R.M., Camacho P.M. Postmenopausal osteoporosis: latest guidelines. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021; 50 (2): 167–178.
2. Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch. Osteoporos.* 2013; 8 (1): 136.
3. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2021; 24 (2): 4–47.
4. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., et al. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 2019; 104 (3): 235–238.
5. Borgström F., Karlsson L., Ortsäter G., et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch. Osteoporos.* 2020; 15 (1): 59.
6. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. *Профилактическая медицина.* 2011; 14 (2): 7–10.
7. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю. и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу. *Профилактическая медицина.* 2019; 22 (1): 57–65.
8. Jacobsen S.J., Goldberg J., Miles T.P., et al. Hip fracture incidence among the old and very old: a population-based study of 745,435 cases. *Am. J. Public Health.* 1990; 80 (7): 871–873.
9. Boonen S., Autier P., Barette M., et al. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos. Int.* 2004; 15 (2): 87–94.
10. Azevedo A., Prado A.F., Feldman S., et al. MMPs are involved in osteoporosis and are correlated with cardiovascular diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24 (16): 1801–1810.
11. Adachi J.D., Loannidis G., Berger C., et al. The influence of osteoporotic fractures on health-related quality of life in community-dwelling men and women across Canada. *Osteoporos. Int.* 2001; 12 (11): 903–908.
12. McLean R.R. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009; 7 (4): 134–139.
13. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д. и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России.* 2020; 11 (2): 6–18.
14. Karwowski W., Naumnik B., Szczepański M., Myśliwiec M. The mechanism of vascular calcification – a systematic review. *Med. Sci. Monit.* 2012; 18 (1): RA1–11.
15. Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А. и др. Кардиопротективные эффекты бисфосфоната алендроната у больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом. *Медицинский совет.* 2021; 7: 78–86.



16. Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А. и др. Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (Часть I). Влияние сердечно-сосудистых препаратов на прочность костной ткани. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (1): 69–76.
17. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M., et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension. 2000; 36 (5): 780–789.

### The Problem of Cardiovascular Risks in Patients with Postmenopausal Osteoporosis

E.S. Zhugrova, PhD<sup>1</sup>, V.I. Mazurov, Academician of the RASci., MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, D.A. Shimanski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Elena S. Zhugrova, jugrova@mail.ru

*Osteoporosis (OP) is characterized by a decrease in bone mass, which is accompanied by osteoporotic fractures that develop with minor trauma. The social significance of osteoporosis is determined by its consequences – fractures of the vertebral bodies and bones of the peripheral skeleton, leading to large material costs in the field of health care and causing a high level of disability, including disability and mortality.*

*Currently, there is no longer any doubt about the relationship in the pathogenesis of osteoporosis and cardiovascular diseases.*

**Material and methods.** *The cohort open prospective study included 100 women with postmenopausal osteoporosis and comorbid diseases (coronary heart disease, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus) and 100 patients with the same comorbid diseases, but without osteoporosis.*

*All patients, along with a general clinical examination, are assessed for risk factors for cardiovascular diseases and osteoporosis. Calculation of the absolute ten-year risk of fractures using the FRAX index; the risk of cardiovascular diseases was assessed using the QRISK-3 questionnaire. Total CV risk was assessed in individuals under 65 years of age based on the SCORE scale for high-risk countries, according to which CV risk < 1% is considered low, 1 to 5% is considered moderate, 5 to 10% is high, and 10% is considered very high. Persons with cardiovascular diseases caused by atherosclerosis and diabetes mellitus are classified as high and very high CV risk. The prognosis for 10-year survival of the examined patients was assessed using the Charlson comorbidity index.*

**Results.** *In patients with osteoporosis, low bone mineral density was observed in the spine and hip, which is confirmed by DXA data.*

*Patients with osteoporosis had clinical manifestations of osteoporosis in the form of low-energy fractures. The most common location was vertebral fractures (70%).*

*When comparing the frequency of occurrence of risk factors for osteoporosis, it was revealed that in 88% of people with comorbid pathology, a history of previous low-energy fractures from 1 to 6 was established ( $p = 0.001$ ). When comparing the examined groups by comorbid pathology, hypertension was more common in the group of patients with osteoporosis ( $p = 0.007$ ), chronic heart failure ( $p = 0.014$ ), history of stroke ( $p < 0.001$ ), transient ischemic attack ( $p = 0.011$ ), atrial fibrillation ( $p = 0.02$  and  $0.4$ , respectively). history of stroke is associated with low bone mineral density in the femoral neck ( $\gamma = 0.44$ ,  $p < 0.05$ ), absolute ten-year risk of hip fracture ( $\gamma = 0.51$ ,  $p = 0.043$ ), level of systolic pressure in the aorta ( $\gamma = -0.49$ ,  $p < 0.05$ ), measured by applanation tonometry, pulse wave velocity ( $\gamma = -0.71$ ,  $p = 0.04$ ), menopausal experience ( $\gamma = 0.43$ ,  $p < 0.05$ ) and level of total cholesterol ( $\gamma = -0.41$ ,  $p < 0.05$ ) in the group of patients with osteoporosis, the Charlson index values were 5 (95% CI 3.7–7.0) and the risk of death was 52%, so in the control group, respectively, 2 (95% CI 2.0–7.0) points, the risk of death was 26% ( $p = 0.004$ ). An assessment was made of the 10-year probability of cardiovascular complications in the examined groups; it was found that in women with comorbid pathology and postmenopausal osteoporosis, the risk of cardiovascular complications according to SCORE and QRISK-3 is higher, compared to the group of patients without osteoporosis.*

**Conclusion.** *A multidisciplinary approach is important in the management of an elderly person with a fracture, taking into account the patient's comorbidity and the need to establish the disease that led to the low-traumatic fracture.*

**Keywords:** *osteoporosis, fractures, comorbidity, cardiovascular risk*



<sup>1</sup> Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова

<sup>2</sup> Первый  
Санкт-Петербургский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. академика  
И.П. Павлова

# Влияние терапии бисфосфонатами на уровень маркеров костного метаболизма у пациентов с остеопорозом

Е.С. Жугрова, к.м.н.<sup>1</sup>, В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
И.Б. Беляева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Д.А. Шиманьски<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Елена Сергеевна Жугрова, jugrova@mail.ru

Для цитирования: Жугрова Е.С., Мазуров В.И., Беляева И.Б., Шиманьски Д.А. Влияние терапии бисфосфонатами на уровень маркеров костного метаболизма у пациентов с остеопорозом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (25): 20–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-25-20-25

Остеопороз – метаболическое заболевание костной системы, которым страдают более 200 млн населения. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, остеопороз диагностируется при минеральной плотности кости (МПК) в позвоночнике и шейке бедренной кости, отклоняющейся по Т-критерию на -2,5 и более. Данная патология значительно снижает качество жизни пациентов и приводит к инвалидизации.

**Цель исследования** – оценить влияние золедроновой кислоты на уровень маркеров костного обмена и сопоставить полученные данные с динамикой МПК за весь период лечения.

**Материал и методы.** В когортное открытое проспективное исследование было включено 100 женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших золедроновую кислоту в дозе 5 мг один раз в год в течение трех лет.

Минеральная плотность костной ткани оценивалась в динамике – до терапии, через один, два и три года на основании результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) (денситометр HOLOGIC Discovery Wi) в двух точках – в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и шейке бедра.

Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку обезличенных персональных данных.

Наряду с традиционными лабораторными методами обследования в динамике оценивались маркеры костного обмена (кальций, фосфор крови, паратгормон, витамин D (25 (ОН)), кальций общий и ионизированный, дезоксипиридинолин мочи, С-концевой телопептид коллагена 1, остеокальцин, магний, фосфор, щелочная фосфатаза).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 26 (SPSS Inc., США) и StatTech v. 3.1.8 (ООО «Статтех», Россия).

**Результаты.** У обследованных пациенток до терапии наблюдались низкие показатели МПК в L1–L4 (-3,4 (95% ДИ -3,9– -2,9) SD) и шейке бедра (-3,1 (95% ДИ -3,4– -2,8) SD). Риск переломов по FRAX составлял 37,0 (95% ДИ 15,0–32,5)%, что соответствует высокому риску.

До проведения антиостеопоротической терапии отмечались высокие показатели маркеров костеобразования.

Через три года лечения у получавших золедроновую кислоту зафиксировано достоверное повышение МПК в бедре в целом (-2,6 (95% ДИ -2,8– -2,5) SD) и поясничном отделе позвоночника (-2,7 (95% ДИ -3,0– -2,5) SD).



Прирост МПК в поясничном отделе позвоночника в среднем составил 4,5%, в шейке бедра – 2,4%, в проксимальном отделе бедра в целом – 3,1%. Кроме того, статистически значимо снизилась концентрация С-концевого телопептида коллагена 1 ( $p < 0,001$ ), остеокальцина ( $p < 0,001$ ) и дезоксипиридинолина в моче ( $p < 0,001$ ), а также щелочной фосфатазы ( $p < 0,001$ ).

Лечение золедроновой кислотой привело к сокращению риска повторных переломов.

Серьезных нежелательных явлений на фоне проводимой терапии зарегистрировано не было.

**Заключение.** Применение в течение трех лет золедроновой кислоты способствовало снижению риска повторных переломов по DXA. Кроме того, было показано статистически значимое снижение уровня биохимических маркеров костного обмена.

**Ключевые слова:** остеопороз, минеральная плотность костной ткани, маркеры костеобразования, переломы, золедроновая кислота

## Введение

Остеопороз (ОП) – метаболическое заболевание костной системы, единственным клиническим проявлением которого являются патологические переломы, представляющие серьезную медико-социальную проблему в связи с ухудшением качества жизни пациентов, инвалидизацией и повышенным риском смерти среди пожилого населения [1]. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, остеопороз определяют как минеральную плотность кости (МПК) с Т-показателем  $\leq -2,5$  в позвоночнике и шейке бедренной кости [2]. В настоящее время ОП страдают более 200 млн населения мира.

Важная роль в профилактике ОП отводится коррекции модифицируемых факторов риска. Речь, в частности, идет о дефиците витамина D, курении и употреблении алкоголя, низком потреблении кальция и фосфора, дефиците или избытке белка в рационе, чрезмерном потреблении кофе, малоподвижном образе жизни или неподвижности, а также недостаточном воздействии солнечного света. Медикаментозное лечение остеопороза включает бисфосфонаты, препараты кальция и витамина D<sub>3</sub>, терипаратид.

Согласно данным эпидемиологических исследований, приверженность антиостеопоротической терапии составляет 30–50% [3–5].

Определение маркеров костного метаболизма показано не только для диагностики ОП, но и для контроля приверженности лечению, в том числе в динамике [6]. Костный метаболизм характеризуется двумя взаимосвязанными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами и разрушением (резорбцией) старой костной ткани остеокластами. Маркеры костного метаболизма высвобождаются во время цикла ремоделирования кости и измеряются в крови или моче, что отражает скорость ремоделирования [7]. В процессе ремоделирования остеобласты синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд белков, ферментов, цитокинов и факторов роста. К маркерам костеобразования относятся остеокальцин, карбокси- и аминоконцевые пропептиды проколлагена I (PICP, PINP), общая щелочная фосфатаза и ее костный изофермент (bALP).

При резорбции костной ткани остеокластами образуются продукты деградаци, которые также попадают

в циркулирующую кровь и в дальнейшем выводятся с мочой. К маркерам резорбции кости относятся окси- и дезоксипиридинолины (PYR, DPYR), гидроксипролин (ОНPr) и кальций в моче, N- и С-телопептиды молекул коллагена I (NTX, CTX) в сыворотке крови или моче [8]. С учетом того что в настоящее время, во-первых, наиболее часто при ОП используют бисфосфонаты (золедроновую кислоту), которые доказали свою эффективность в снижении риска переломов в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований [9–12], во-вторых, в полной мере не оценена значимость динамического контроля показателей костного метаболизма [13], нами было проведено исследование с целью определения влияния золедроновой кислоты на уровень маркеров костного обмена и сопоставления этих данных с изменением МПК через один, два и три года терапии.

## Материал и методы

В когортное открытое проспективное исследование были включены 100 пациенток с постменопаузальным ОП, получавших золедроновую кислоту внутривенно капельно по 5 мг один раз в год в течение трех лет. Минеральная плотность костной ткани оценивалась в динамике – до и через один, два, три года лечения. Для этого в двух точках – в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и шейке бедра проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) на аппарате HOLOGIC Discovery Wi.

Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку обезличенных персональных данных.

У пациенток до, а также через один, два и три года терапии золедроновой кислотой помимо традиционного лабораторного обследования оценивали маркеры костного метаболизма (кальций, фосфор крови, паратгормон, витамин D (25(OH)), кальций общий и ионизированный, дезоксипиридинолин мочи, С-концевой телопептид коллагена I, остеокальцин, магний, фосфор, щелочную фосфатазу). Полукальцевые результаты анализировали с использованием программ IBM SPSS Statistics 26 (SPSS Inc., США) и StatTech v. 3.1.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет



соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка при количестве исследуемых менее 50 или критерия Колмогорова – Смирнова при количестве исследуемых более 50. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) с указанием границ 95%-ного доверительного интервала (ДИ). В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные представляли с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении двух количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Уилкоксона. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, создавалась с помощью метода линейной регрессии. Бинарные показатели, характеризующие более двух связанных совокупностей, сравнивали с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с использованием теста МакНемара с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1. Средний возраст пациенток с ОП составил 63,7 (95% ДИ 62,3–65,1) года, длительность менопаузы – 15,0 (95% ДИ 10,0–21,0) года, индекс массы тела –  $27,90 \pm 2,42$  (95% ДИ 27,40–28,40) кг/м<sup>2</sup>.

У всех пациенток помимо терапии препаратами кальция и витамина D проводилась инфузия золедроновой кислоты в дозе 5 мг внутривенно капельно один раз в год в течение трех лет.

Всем пациенткам также проведена стратификация абсолютного десятилетнего риска развития основных остеопоротических переломов с использованием FRAX-калькулятора. FRAX составил 37 (95% ДИ 15,0–32,50;  $p < 0,001$ )%, что соответствует высокому риску переломов. Анализ частоты остеопоротических переломов показал, что у всех женщин имел место один и более остеопоротический перелом (рис. 1). Наиболее часто пациентки переносили переломы позвонков (70,0%) и лучевой кости (45,5%). Реже случались переломы голеностопного сустава (18%), шейки бедра (17,0%) и ребер (11,0%). Следует отметить, что у 88% женщин в анамнезе были зафиксированы предшествующие переломы различной локализации.

При оценке показателей костного метаболизма до лечения выявлены недостаток витамина D – 42,9 (95% ДИ 23,2–65,2) нг/мл, высокий уровень щелочной фосфатазы – 156,5 (95% ДИ 123,0–167,5) Ед/л. До терапии содержание маркеров резорбции костной ткани также было высоким. В частности, уровень С-концевого телопептида коллагена 1 составлял 2,9 (95% ДИ 2,2–3,5) нг/мл, дезоксипиридинолина в моче – 8,4 (95% ДИ 7,9–8,9;  $p < 0,001$ ) нмоль/мл, остеокальцина – 56,0 (95% ДИ 54,0–66,0) нг/мл.

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы

Показатель	M ± SD/Me	95% ДИ/Q1–Q3	Минимальное значение	Максимальное значение
Возраст, лет	63,7 ± 7,1	62,3–65,1	47	78
Длительность менопаузы, лет	15	10–21	2	40
Минеральная плотность кости в L1–L4, SD	-3,4	-3,9– -2,9	-4,9	-2,3
Минеральная плотность кости в бедре, SD	-3,1	-3,4– -2,8	-4,5	-2,3
Общее количество переломов, абс.	3	2–4	1	6
Количество переломов позвонков, абс.	1	0–1	0	2
Витамин D (норма от 30 до 120), нг/мл	42,9	23,2–65,5	7,8	99
Кальций общий (норма от 2,25 до 2,75), ммоль/л	2,3	2,1–2,4	1,9	60
Кальций ионизированный (норма от 1,0 до 1,3), ммоль/л	1,2	1,2–1,3	0,1	2,2
Щелочная фосфатаза (норма от 40 до 115), Ед/л	156,5	123,0–167,5	23	554
Магний (норма от 0,66 до 1,07), ммоль/л	1,0	0,8–1,0	0,1	1,1
Фосфор (норма от 0,74 до 1,32), ммоль/л	1,2	1,1–1,3	0,7	1,6
С-концевой телопептид коллагена 1 (норма от 0,5 до 1,0), нг/мл	2,9	2,2–3,5	0,6	6,4
Остеокальцин (норма от 15 до 46), нг/мл	56	54–66	12	87
Дезоксипиридинолин в моче (норма от 3,0 до 7,4), нмоль/ммоль креатинина	8,4	7,9–8,9	6,3	40,0
Паратиреоидный гормон (норма от 15 до 65), пг/мл	61,5	56,0–67,0	5,3	88,0
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,9 ± 2,4	27,4–28,4	21,0	32,9



Таблица 2. Динамика показателей минеральной плотности костной ткани в L1–L4 и проксимальном отделе бедренной кости на фоне терапии золедроновой кислотой, SD (Me (Q1–Q3))

Показатель	Исходно	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	p
Минеральная плотность кости в L1–L4	-3,4 (-3,9– -2,9)	-3,1 (-3,55– -2,8)	-2,9 (-3,3– -2,7)	-2,7 (-3,0– -2,5)	< 0,001* P <sub>1-2</sub> < 0,001* P <sub>1-3</sub> < 0,001* P <sub>1-4</sub> < 0,001* P <sub>2-3</sub> < 0,001* P <sub>2-4</sub> < 0,001* P <sub>3-4</sub> < 0,001*
Минеральная плотность кости в бедре	-3,1 (-3,4– -2,8)	-2,9 (-3,15– -2,7)	-2,7 (-2,9– -2,6)	-2,6 (-2,8 – -2,5)	< 0,001* P <sub>1-2</sub> = 0,005* P <sub>1-3</sub> < 0,001* P <sub>1-4</sub> < 0,001* P <sub>2-3</sub> < 0,001* P <sub>2-4</sub> < 0,001* P <sub>3-4</sub> = 0,001*

\* Различия статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 3. Динамика маркеров костного метаболизма на фоне терапии золедроновой кислотой (Me (Q1–Q3))

Показатель	Исходно	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	p
C-концевой телопептид коллагена 1, нг/мл	2,90 (2,15–3,50)	2,3 (1,9–2,9)	1,80 (1,20–2,15)	1,1 (1,0–1,8)	< 0,001* P <sub>1-2</sub> < 0,001* P <sub>1-3</sub> < 0,001* P <sub>1-4</sub> < 0,001* P <sub>2-3</sub> < 0,001* P <sub>2-4</sub> < 0,001* P <sub>3-4</sub> < 0,001*
Остеокальцин, нг/мл	56,0 (54,0–66,0)	51,5 (45,0–56,0)	45,0 (43,0–49,0)	43,0 (34,0–45,5)	< 0,001* P <sub>1-2</sub> < 0,001* P <sub>1-3</sub> < 0,001* P <sub>1-4</sub> < 0,001* P <sub>2-3</sub> < 0,001* P <sub>2-4</sub> < 0,001* P <sub>3-4</sub> < 0,001*
Дезоксипиридинолин в моче, нмоль/ммоль креатинина	8,4 (7,9–8,9)	7,4 (7,2–8,1)	7,2 (6,4–7,4)	7,0 (6,2–7,3)	< 0,001* P <sub>1-2</sub> < 0,001* P <sub>1-3</sub> < 0,001* P <sub>1-4</sub> < 0,001* P <sub>2-3</sub> < 0,001* P <sub>2-4</sub> < 0,001* P <sub>3-4</sub> = 0,002*

\* Различия статистически значимы (p < 0,05).

При оценке динамики показателей МПК на фоне проводимой терапии золедроновой кислотой в L1–L4 и проксимальном отделе бедренной кости отмечалось статистически значимое улучшение относительно исходных значений (табл. 2).

В исследуемой группе установлено статистически значимое снижение концентрации C-концевого телопептида коллагена 1 (p < 0,001), остеокальцина (p < 0,001) и дезоксипиридинолина в моче (p < 0,001) через один, два и три года наблюдения, а также щелочной фосфатазы через три года от начала лечения (p < 0,001) (табл. 3). Выявлена обратная сильная связь между показателями МПК в оцениваемых областях скелета и уровнем дезоксипиридинолина в моче (рис. 2).

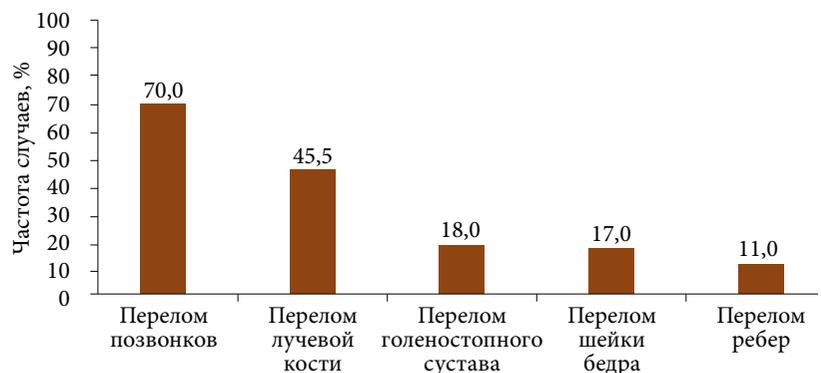


Рис. 1. Частота переломов в зависимости от локализации

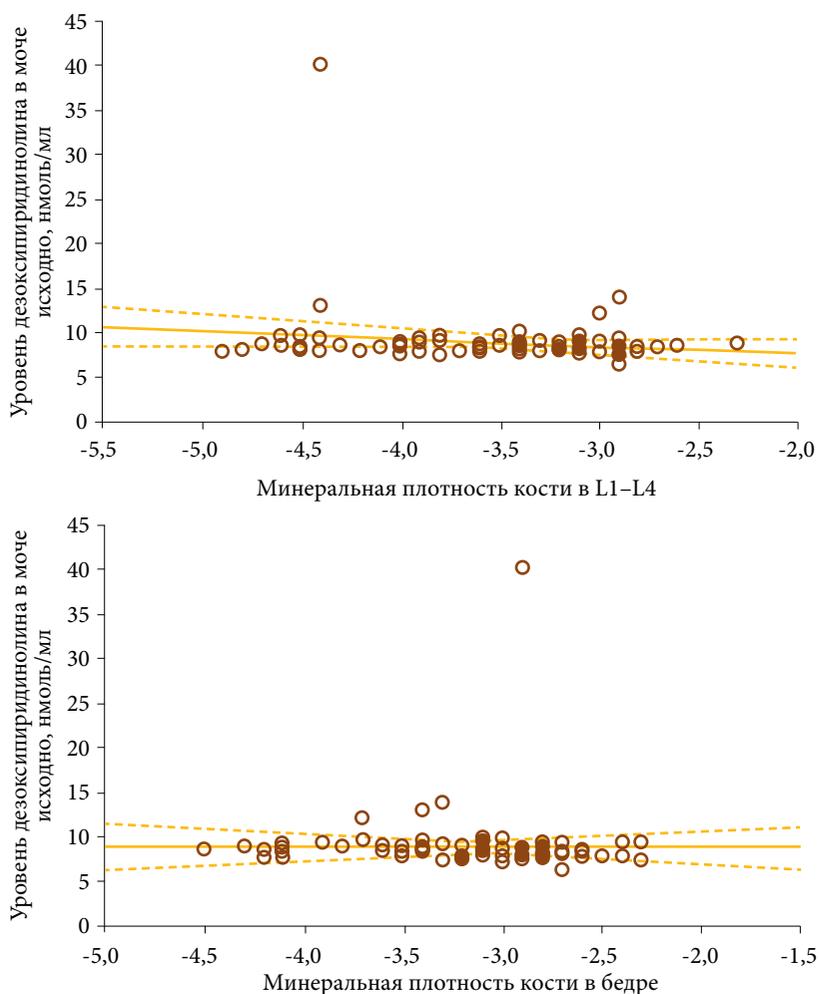


Рис. 2. Корреляция показателей минеральной плотности кости и маркеров костного ремоделирования ( $r = -0,16$ )

У получавших золедроновую кислоту не были зарегистрированы повторные переломы. Серьезных нежелательных явлений за период наблюдения зафиксировано не было.

## Литература

1. Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Бисфосфонаты в современной клинической практике: фокус на ибандронат. РМЖ. 2023; 10: 13–16.
2. Palacios S. Medical treatment of osteoporosis. Climacteric. 2022; 25 (1): 43–49.
3. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Применение бисфосфонатов для лечения и профилактики остеопороза. Современная ревматология. 2022; 16 (4): 105–110.
4. Tański W., Kosiorowska J., Szymańska-Chabowska A. Osteoporosis – risk factors, pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2021; 25 (9): 3557–3566.
5. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis – 2020 update. Endocr. Pract. 2020; 26 (Suppl. 1): 1–46.
6. Eastell R., Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5 (11): 908–923.
7. Deng T.T., Ding W.Y., Lu X.X., et al. Pharmacological and mechanistic aspects of quercetin in osteoporosis. Front. Pharmacol. 2024; 15: 1338951.

Частота гриппоподобного синдрома в исследуемой группе после первой инфузии составила 6%, после второй (через 12 месяцев) – 4%, после третьей (через 24 месяца) – 2%.

## Обсуждение результатов

У обследованных пациенток до начала терапии наблюдались низкие показатели МПК в L1–L4 и шейке бедра –  $-3,4$  (95% ДИ  $-3,9$ – $-2,9$ ) и  $-3,1$  (95% ДИ  $-3,4$ – $-2,8$ ) SD соответственно. Риск переломов, согласно FRAX, составил 37,0 (95% ДИ 15,0–32,5)%, то есть риск stratифицирован как высокий. Кроме того, отмечались высокие показатели маркеров костеобразования.

Через три года лечения у женщин с ОП зафиксировано достоверное повышение МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. Прирост МПК в поясничном отделе позвоночника в среднем составил 4,5%, в шейке бедра – 2,4%, в проксимальном отделе бедра в целом – 3,1%.

Важно отметить статистически значимое снижение концентрации С-концевого телопептида коллагена 1 ( $p < 0,001$ ), остеокальцина ( $p < 0,001$ ) и дезоксипиридинолина в моче ( $p < 0,001$ ) через один, два и три года наблюдения, а также щелочной фосфатазы через три года от начала лечения ( $p < 0,001$ ).

Выявлена также обратная сильная корреляция между показателями МПК в L1–L4 и проксимальном отделе бедренной кости и уровнем дезоксипиридинолина в моче, что свидетельствует о значимости исследования этого параметра в динамике у пациенток с ОП на фоне терапии бисфосфонатами для оценки ее эффективности.

## Заключение

В нашем исследовании продемонстрировано, что терапия золедроновой кислотой у пациенток с ОП способствовала статистически значимому снижению уровня маркеров костной резорбции и риска повторных переломов позвонков и проксимального отдела бедренной кости по DXA за три года наблюдения. Кроме того, нами установлена значимость динамической оценки показателей дезоксипиридинолина в моче как маркера эффективности применения золедроновой кислоты при ОП. ☺



8. Lorentzon M., Branco J., Brandi M.L., et al. Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (10): 2811–2824.
9. Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: combined and sequential approaches. *Bone.* 2020; 139: 115516.
10. Arceo-Mendoza R.M., Camacho P.M. Postmenopausal osteoporosis: latest guidelines. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021; 50 (2): 167–178.
11. Yong E.L., Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med. J.* 2021; 62 (4): 159–166.
12. Coughlan T., Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clin. Med. (Lond.)*. 2014; 14 (2): 187–191.
13. Heidari M.E. Letter to the Editor about the article "A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk". *Osteoporos. Int.* 2019; 30 (11): 2355.

### The Effect of Bisphosphonate Therapy on the Level of Markers of Bone Metabolism in Patients with Osteoporosis

E.S. Zhugrova, PhD<sup>1</sup>, V.I. Mazurov, Academician of the RASci., MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, D.A. Shimanski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Elena S. Zhugrova, jugrova@mail.ru

*Osteoporosis is a metabolic disease of the skeletal system that currently affects more than 200 million patients worldwide. World Health Organization criteria define osteoporosis as low bone mineral density (BMD) with a T-score  $\leq -2.5$ , found in the spine, femoral neck. Osteoporosis significantly reduces the patient's quality of life and leads to disability.*

**Purpose** – to study the effect of zoledronic acid on the level of bone turnover markers and compare these data with the dynamics of BMD over the entire period of treatment.

**Material and methods.** A cohort open prospective study included 100 women with postmenopausal osteoporosis receiving zoledronic acid 5 mg once a year for 3 years.

Bone mineral density was assessed over time before therapy, after 1, 2, 3 years based on dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (densitometer HOLOGIC Discovery Wi), at 2 points – in the lumbar spine (L1–L4) and the femoral neck.

All women signed informed consent to participate in the study and process anonymized personal data.

Along with traditional laboratory examination methods, markers of bone metabolism (calcium, phosphorus in the blood, parathyroid hormone, 25(OH) vitamin D, total and ionized calcium, deoxypyridinoline in urine, C-terminal telopeptide, type 1 collagen, osteocalcin, magnesium, phosphorus, alkaline phosphatase) were determined in dynamics.

Statistical analysis was carried out using the programs IBM SPSS Statistics 26 (SPSS Inc., USA) and StatTech v. 3.1.8 (Stattech LLC, Russia).

**Results.** The examined patients had low BMD values in L1–L4 ( $-3.4$  (95% CI  $-3.9$ –  $-2.9$ ) SD) and femoral neck ( $-3.1$  (95% CI  $-3.4$ –  $-2.8$ ) SD) before therapy. The risk of fractures according to FRAX was 37% (95% CI 15.00–32.50), which corresponds to a high risk.

Prior to osteopathic therapy, high rates of bone formation markers were noted.

After 3 years of treatment, in the group of women receiving zoledronic acid, there was a significant increase in BMD of the hip as a whole ( $-2.6$  (95% CI  $-2.8$ –  $-2.5$ ) SD) and the lumbar spine ( $-2.7$  (95% CI  $-3.0$ –  $-2.5$ ) SD).

The increase in BMD in the lumbar spine averaged 4.5%, in the femoral neck – 2.4%, in the proximal femur as a whole – 3.1%. In addition, the concentration of type 1 collagen C-terminal telopeptide ( $p < 0.001$ ), osteocalcin ( $p < 0.001$ ) and deoxypyridinoline ( $p < 0.001$ ), as well as alkaline phosphatase ( $p < 0.001$ ) significantly decreased. Treatment with zoledronic acid in subgroup 1 resulted in a reduction in the risk of recurrent fractures.

No serious adverse events were recorded during the therapy.

**Conclusion.** The use of zoledronic acid for 3 years helped to reduce the risk of repeated fractures according to DXA. In addition, a statistically significant decrease in the levels of biochemical markers of bone turnover was shown.

**Keywords:** osteoporosis, bone mineral density, bone formation markers, fractures, zoledronic acid



# К проблеме долгосрочной безопасности базисных противовоспалительных препаратов, применяемых в ревматологии

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

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

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. К проблеме долгосрочной безопасности базисных противовоспалительных препаратов, применяемых в ревматологии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (25): 26–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-25-26-35

*Количество новых препаратов и биоаналогов ежегодно возрастает, что осложняет выбор лечебной тактики в каждом отдельном случае и определяет необходимость изучения долгосрочной безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов янус-киназ (иЯК). Понимание рисков терапии ГИБП позволило в период пандемии COVID-19 найти эффективные методы лечения тяжелых осложнений инфекции. Подавляющее большинство имеющихся данных свидетельствует о благоприятном профиле безопасности ГИБП. Применение иЯК у пациентов пожилого возраста или при наличии факторов риска ассоциировано с большей вероятностью сердечно-сосудистых осложнений, злокачественных новообразований и венозной тромбоземболии. Поэтому требуются четкие рекомендации, определяющие место этой группы лекарственных средств в терапии ревматических заболеваний. При сопоставимой эффективности современных антиревматических препаратов решающую роль в принятии клинического решения играет профиль безопасности как внутри класса, так и между разными классами лекарственных средств. Следовательно, после их назначения необходим регулярный контроль клинических и лабораторных параметров на протяжении всего периода лечения.*

**Ключевые слова:** *генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит, ингибитор янус-киназ, ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ингибиторы интерлейкина  $\beta$ , нежелательные явления, COVID-19*

**З**а последние 30 лет терапевтический арсенал ревматологов значительно расширился за счет внедрения в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. Количество новых препаратов и биоаналогов увеличивается ежегодно, что осложняет выбор лечебной тактики в каждом отдельном случае и определяет необходимость изучения эффективности и профиля безопасности ГИБП.

К настоящему моменту времени накоплен достаточный опыт для формирования суждения о долгосрочных эффектах некоторых ГИБП. Особый интерес вызывают данные о влиянии ГИБП на развитие *de novo* онкологических заболеваний, течение сердечно-сосудистой патологии, возникновение инфекционных осложнений и парадоксальных аутоиммунных реакций, таких как увеит, васкулит, воспалительные заболева-



ния кишечника и т.д. [2]. Необходимо отметить, что одним из самых дискуссионных вопросов остается долгосрочная безопасность ингибиторов янус-киназ (иЯК). Так, эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2021 г. сообщили о повышенном риске сердечно-сосудистых событий (ССС) и развития опухолевых заболеваний у пациентов, длительно получающих иЯК [2].

Новая волна научного интереса к ГИБП наблюдалась в период пандемии COVID-19, когда антиревматические препараты рассматривались с точки зрения возможности репозиционирования для лечения иммунных осложнений, вызванных данной инфекцией. Препараты из группы ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ-6) продемонстрировали удовлетворительную эффективность и были внесены в клинические рекомендации [3, 4].

Таким образом, изучение вопросов долгосрочной безопасности ГИБП и иЯК остается приоритетным в области ревматологии.

### **Ингибиторы фактора некроза опухоли $\alpha$**

В мировой клинической практике ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) применяются с 1998 г., а инфликсимаб является первым ГИБП, зарегистрированным в 2001 г. в нашей стране для лечения ревматологических больных.

В ряде исследований в процессе лечения иФНО- $\alpha$  у отдельных больных обнаруживались злокачественные новообразования, что вызывало настороженность в отношении соответствующего профиля безопасности [5]. Однако эти опасения не подтвердились в последующих долгосрочных исследованиях [6–8]. В настоящее время доминирует мнение о необходимости осторожного применения иФНО- $\alpha$  у пациентов, которые перенесли онкологическое заболевание. Так, Американская ассоциация ревматологов рекомендует применение иФНО- $\alpha$  только спустя пять лет и более после излечения от опухолевого процесса [9].

Среди нежелательных лекарственных реакций (НЛР), возникающих при применении иФНО- $\alpha$ , нередко наблюдается развитие инфекций носоглотки, придаточных пазух носа и мочевых путей, как правило не тяжелых [10, 11]. Описывались также более серьезные инфекционные заболевания: туберкулез, пневмония, эндокардит, сепсис, в том числе с летальным исходом [12–14]. Общим правилом на фоне терапии иФНО- $\alpha$  является сохранение настороженности в отношении возникновения любых инфекционных осложнений, а наличие сопутствующих клинически значимых инфекций служит противопоказанием для назначения таковой [15].

Перед применением ГИБП всем пациентам необходим скрининг на наличие инфекции, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B Virus, HBV), с определением как минимум трех показателей (поверхностный антиген (HBsAg), антитела к поверхностному антигену (анти-HBs), антитела к ядерному антигену

(анти-HBc)) для отработки дальнейшей тактики ведения и предупреждения HBV-реактивации (HBV-р). Больные ревматологического профиля с хронической HBV-инфекцией (HBsAg+), которым предполагается назначение иФНО- $\alpha$ , входят в группу умеренного риска HBV-р (до 10% случаев), поэтому они должны в обязательном порядке получать противовирусную профилактику (обычно энтекавиром или тенофовиром), которую следует начинать за четыре недели до и продолжать в течение 6–12 месяцев после прекращения иммуносупрессивной терапии. Если же пациент, начинающий прием иФНО- $\alpha$ , равно как и других ГИБП, кроме ритуксимаба (РТМ) или иЯК, негативен по HBsAg и позитивен по анти-HBc, то ему рекомендуется частый мониторинг только вирусной нагрузки и ферментов печени вместо противовирусной профилактики. Последняя рекомендация является условной, поскольку неясно, перевешивает ли польза профилактики риск и стоимость данного лечения в указанной популяции пациентов [16].

Ингибиторы ФНО- $\alpha$  не усугубляют течение вирусного гепатита С (Hepatitis C Virus, HCV) [17], поэтому могут быть использованы у лиц с ревматическими заболеваниями и данной инфекцией. Примечательно, что этанерцепт, блокатор рецепторов к ФНО- $\alpha$ , ранее рассматривался в качестве адъюванта стандартной терапии у больных с HCV в связи со способностью улучшать ответ на противовирусные препараты [18]. Эта концепция не нашла применения в клинической практике, однако полученные данные характеризуют этанерцепт как препарат с благоприятным профилем безопасности при HCV.

Согласно данным литературы, иФНО- $\alpha$  имеют благоприятный профиль в отношении сердечно-сосудистых болезней. Так, D.H. Solomon и соавт. опубликовали данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) в когорте пациентов с активным ревматоидным артритом (РА), получавших метотрексат и иФНО- $\alpha$  или тройную терапию разными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [19]. Полученные с помощью позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии данные свидетельствовали об уменьшении воспалительных изменений в сосудистом русле в обеих исследуемых группах, что косвенно указывает на безопасность иФНО- $\alpha$  в отношении развития ССС. В то же время в двойном слепом исследовании при лечении указанными препаратами было отмечено явное усугубление среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности с нарастанием частоты летального исхода [20]. Таким образом, применение иФНО- $\alpha$  у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не противопоказано после оценки соотношения «риск – польза», однако нецелесообразно при декомпенсированной сердечной патологии.

### **Ритуксимаб**

Ритуксимаб применяется для лечения таких ревматических заболеваний, как РА, системный васкулит, системный склероз, системная красная волчанка, бо-



лезнь Шегрена и IgG4-ассоциированные заболевания. Безопасность РТМ в отношении онкологических заболеваний была охарактеризована Р. Emery и соавт. в систематическом обзоре, включавшем данные восьми РКИ, двух долгосрочных наблюдательных исследований и одного открытого проспективного исследования, в которых с 2006 г. участвовали в общей сложности около 410 тыс. пациентов [21]. Было зарегистрировано 1739 онкологических заболеваний (7,4 на 1000 пациенто-лет), что, по мнению ученых, находилось в пределах ожидаемого диапазона. Увеличения риска развития онкологических заболеваний с течением времени или при проведении дополнительных курсов РТМ не отмечалось.

Согласно результатам сравнительных исследований безопасности различных ГИБП, лечение РТМ не ассоциировалось с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [22, 23]. Ранее эксперты FDA опубликовали сообщение о повышенном риске наступления серьезных ССС, таких как острый инфаркт миокарда, фибрилляция желудочков, кардиогенный шок, связанные с инфузией РТМ и развивающиеся в первые 24 часа от момента введения [24]. По мнению некоторых исследователей, инфузионные реакции и ССС чаще возникают у пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями [25, 26]. Таким образом, РТМ должен использоваться с особой осторожностью у пациентов с патологией сердечно-сосудистой или дыхательной системы. Введение препарата должно проводиться при постоянном контроле показателей витальных функций и низкой скорости инфузии.

В ходе наблюдательного исследования Т. Frisell и соавт. сопоставили безопасность разных ГИБП и синтетических БПВП [27]. У получавших РТМ отмечалась сравнительно большая частота развития серьезных инфекций и значимых ССС (взвешенное отношение рисков (ОР) 1,31 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,15–1,50 и 1,27 при 95% ДИ 1,04–1,55 соответственно), чем у применявших этанерцепт.

Повышенный риск тяжелого течения инфекционных заболеваний, связанный с применением РТМ, можно объяснить потенциальным влиянием на иммунный ответ организма. Анти-CD20-терапия нацелена на В-клетки, которые отвечают за выработку антител, в том числе тех, которые участвуют в нейтрализации вирусов, таких как SARS-CoV-2 [28, 29].

В настоящее время РТМ также рассматривается как препарат высокого риска HBV-р, причем не только при хроническом процессе, но и при разрешившейся инфекции. Согласно данным метаанализа, выполненного Х. Hong и соавт. и включавшего 2252 больных РА с перенесенной/разрешившейся HBV-инфекцией (отсутствие HBsAg и наличие анти-HBc), которые получали ГИБП и/или таргетные БПВП, суммарная частота случаев HBV-р составляла 2% [30]. При анализе подгрупп в зависимости от проводимой терапии частота HBV-р на фоне применения РТМ, абатацепта (АБА) и иЯК достигала 9,0% (95% ДИ 0,04–0,15;  $p = 0,03$ ), 6,0%

(95% ДИ 0,01–0,13;  $p = 0,19$ ) и 1,0% (95% ДИ 0,00–0,03;  $p = 0,19$ ) соответственно [30].

Важно отметить, что в некоторых случаях РТМ используется для лечения криоглобулинемического васкулита, вызванного гепатитом С [31, 32]. В то же время в литературе встречаются сообщения об активации HCV-инфекции на фоне терапии РТМ при РА [33, 34] и онкогематологических заболеваниях [35].

Пациентам с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом после назначения РТМ необходим регулярный мониторинг печеночных ферментов и вирусной нагрузки. Курацию таких больных должен осуществлять ревматолог совместно с гепатологом/инфекционистом. При недостаточно устойчивом вирусологическом ответе целесообразно присоединение противовирусной терапии [36].

Пандемия COVID-19 определила необходимость строгого подхода к назначению РТМ в связи с риском тяжелого течения инфекции у получающих анти-В-клеточную терапию [37, 38]. Показано, что применение РТМ повышало риск прорывной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у вакцинированных пациентов с РА [39]. Таким образом, при назначении РТМ необходимо учитывать не только ревматологические показания, но и наличие коморбидных заболеваний, а также эпидемиологический фон с целью своевременной разработки стратегий по снижению соответствующего риска.

## Ингибиторы интерлейкина 6

В настоящее время в России зарегистрированы четыре препарата из группы иИЛ-6 для лечения ревматических заболеваний, а именно: тоцилизумаб (ТЦЗ), сарилумаб, олокизумаб и левилимаб.

Олокизумаб и левилимаб продемонстрировали удовлетворительную эффективность. Однако данные об их долгосрочном влиянии пока отсутствуют.

Эффекты тоцилизумаба и сарилумаба изучены лучше. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют об удовлетворительной переносимости каждого из этих препаратов при длительном применении. Среди НЛР наиболее часто встречается нейтропения, преимущественно легкой или умеренной степени, не ассоциирующаяся с повышением инфекционного риска [40]. К.Л. Gron и соавт. в ходе наблюдательного когортного исследования сравнили риск развития серьезных инфекций у пациентов с РА, которые с 2010 по 2015 г. получали АБА, или РТМ, или ТЦЗ [41]. Инфекционный профиль всех исследуемых препаратов оказался благоприятным. Следует отметить, что включенные в исследование группы не были однородными. Так, получавшие РТМ были старше, имели большую продолжительность заболевания и частоту злокачественных новообразований в анамнезе. У применявших ТЦЗ исходно наблюдался более высокий уровень С-реактивного белка. Авторы исследования пришли к выводу, что риски различаются в зависимости от препарата (ТЦЗ < АБА < РТМ), однако их следует интерпретировать с осторожностью в связи



с небольшим количеством инфекционных событий и исходной неоднородностью групп.

Несмотря на то что иИЛ-6 наряду с эффективным снижением системного воспаления и активности заболевания повышают уровень липидов, ассоциация этих изменений с повышением атерогенных индексов и общего сердечно-сосудистого риска убедительно не доказана [42]. Кроме того, при длительном применении ТЦЗ, по-видимому, безопасен в отношении риска развития онкологических осложнений [42]. Соответствующие данные, касающиеся сарилумаба, требуют более длительного периода наблюдения.

Следует отметить, что высокая противовоспалительная эффективность и благоприятный профиль безопасности определили значимое место тоцилизумаба и сарилумаба в стратегии лечения тяжелых аутоиммунных осложнений COVID-19 [3].

### Ингибиторы интерлейкинов 17 и 12/23

Препараты из группы иИЛ-17 и иИЛ-12/23 применяются для лечения спондилоартритов (анкилозирующего, псориатического, нерентгенологического) и в целом имеют удовлетворительный профиль безопасности. Так, результаты РКИ, в котором оценивались эффекты устекинумаба (иИЛ-12/23) и иФНО- $\alpha$ , показали аналогичный профиль их безопасности [43]. Данные систематического обзора, включавшего шесть РКИ с применением иИЛ-12/23, подтвердили отсутствие статистических различий в отношении риска развития серьезных НЛР по сравнению с плацебо, за исключением повышения уровня трансаминаз – ОР 1,69 (95% ДИ 1,29–2,23) [44].

Ключевой проблемой терапии иИЛ-17 является риск развития воспалительного заболевания кишечника. Ретроспективный анализ отчетности FDA о нежелательных реакциях позволил выявить повышенный риск развития воспалительного заболевания кишечника *de novo* или его обострения у пациентов, получавших секукинумаб или иксекизумаб (ОР 2,13 (95% ДИ 1,96–2,30) и 2,79 (95% ДИ 2,39–3,27) соответственно) [45]. В то же время в систематическом обзоре в отношении безопасности иИЛ-17 за период с 2013 по 2018 г. продемонстрирован низкий риск возникновения или обострения воспалительного заболевания кишечника (0,4%), в целом сопоставимый с заболеваемостью этой патологией у пациентов со спондилоартритами [46]. Таким образом, вопрос о применении иИЛ-17 необходимо решать в каждом отдельном случае с учетом наличия факторов риска развития воспалительного заболевания кишечника.

На сегодняшний день известно, что мутации генов, определяющих выработку ИЛ1-7/-12/23, ассоциированы с риском кожных инфекций, вызванных золотистым стафилококком или вирусами герпес-группы [47]. Поэтому было высказано предположение о повышенном риске указанных осложнений у получающих иИЛ-17 и иИЛ-12/23. Действительно, данные эпиднадзора Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют об увеличении частоты бактериальных

кожных инфекций, инфекции Herpes simplex и Herpes zoster (HZ) при терапии иИЛ-17 или иИЛ-12/23 по сравнению с лечением другими препаратами. Наибольший относительный риск бактериальных кожных инфекций отмечался у пациентов, получавших устекинумаб, инфекции простого герпеса – у лиц, применявших секукинумаб. Данные метаанализов и систематических обзоров подтвердили сохраняющийся риск развития кандидозного поражения кожи и слизистых оболочек. Общая частота поражения при применении иИЛ-17 у больных псориазом и псориатическим артритом составила 3,41 на 100 пациенто-лет [48].

Интересны также данные, представленные R.H. Woods и соавт. Так, целью французского общенационального когортного исследования была оценка сердечно-сосудистых осложнений у больных псориатическим артритом, получавших ГИБП [49]. Значимо повышенный риск ССС отмечался на фоне лечения иИЛ-12/23 (ОР 2,0 (95% ДИ 1,3–3,0)) и иИЛ-17 (ОР 1,9 (95% ДИ 1,2–3,0)) по сравнению с применением иФНО- $\alpha$ . Это можно трактовать как неблагоприятное влияние иИЛ-12/23/-17 или как кардиопротективный эффект иФНО- $\alpha$ . В то же время постмаркетинговые данные FDA позволяют предположить наличие не сообщенного ранее повышенного риска цереброваскулярных катастроф у получавших рисанкизумаб (иИЛ-23) (ОР 2,48 (95% ДИ 2,14–2,28)) [50]. Поскольку кардиометаболический профиль иИЛ-17 и иИЛ-23 практически одинаков [51], необходимы длительные исследования для более детального изучения влияния препаратов этих групп на ССС.

### Абатацепт

Удовлетворительный профиль безопасности АБА не вызывает сомнений у большинства исследователей [52]. В систематическом обзоре, в который вошли данные 13 РКИ, общая частота НЛР у пациентов, получавших АБА, была оценена как низкая по сравнению с другими ГИБП (ОР 0,93 (95% ДИ 0,84–1,03)) [53].

В ретроспективном когортном исследовании по оценке онкологических осложнений на фоне терапии АБА в группах со злокачественными новообразованиями в анамнезе и без таковых не было зафиксировано различий в частоте возникновения или рецидива онкопатологии. В то же время в общей группе отмечалась низкая базовая частота рака кожи [52]. Другое наблюдательное постмаркетинговое исследование АБА выявило повышенный риск развития меланомного рака кожи, но не злокачественных новообразований в целом [54].

В отношении инфекционных осложнений результаты исследований в основном были благоприятными. Так, в крупном постмаркетинговом исследовании безопасности АБА у пациентов с РА, включавшем данные семи европейских регистров, частота возникновения серьезных инфекций колебалась от 4 до 100 на 1000 пациенто-лет, а злокачественных новообразований – от 3 до 19 на 1000 пациенто-лет. Несмотря на разнородность исходных данных и отсутствие контрольной группы,



эти результаты соответствовали полученным в более ранних РКИ, которые характеризовали АБА как ГИБП с низким риском развития НЛР [55].

## Ингибиторы янус-киназ

На сегодняшний день группа иЯК насчитывает пять препаратов, которые подразделяются на селективные и неселективные с учетом избирательного воздействия на янус-киназы. К неселективным относятся барицитиниб (одобрен для лечения РА), тофацитиниб (ТОФА) (одобрен для лечения РА, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и ювенильного идиопатического артрита) и пефцитиниб (одобрен в Японии и Корее для лечения РА). Группа селективных иЯК-1 включает упадацитиниб (одобрен при РА, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, нерентгенологическом спондилоартрите) и филготиниб (одобрен в странах Европы и Японии для терапии РА). Одним из крупных постмаркетинговых проспективных исследований безопасности иЯК стало исследование ORAL Surveillance [2]. В нем сравнивалась переносимость ТОФА и иФНО- $\alpha$ . В исследование были включены больные РА в возрасте 50 лет и старше, у которых метотрекат оказался недостаточно эффективным. При оценке безопасности терапии выявлено увеличение частоты ССС (ОР 1,33 (95% ДИ 0,91–1,94)) и злокачественных новообразований (ОР 1,48 (95% ДИ 1,04–1,94)) в группе ТОФА по сравнению с группой иФНО- $\alpha$ . Эти данные послужили сигналом к дальнейшему изучению безопасности иЯК [56].

## Сердечно-сосудистые осложнения

Проведен анализ данных исследования ORAL Surveillance со стратификацией риска сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с ТОФА. Повышенный риск был выявлен у пациентов в возрасте 65 лет и старше (ОР 1,36 (95% ДИ 0,76–2,45)) по сравнению с более молодыми больными (ОР 0,95 (95% ДИ 0,55–1,64)), а также при наличии в анамнезе атеросклеротической болезни сердца (ОР 1,98 (95% ДИ 0,95–4,14)) [57]. L.E. Kristensen и соавт. стратифицировали исследуемую группу на подгруппы с высоким (возраст  $\geq$  65 лет, курящие) и низким (возраст менее 65 лет, некурящие) риском и выявили статистически значимое повышение риска ССС у получавших ТОФА, при этом только в подгруппе высокого риска (ОР 1,41 (95% ДИ 0,93–2,15)) [58].

Следует отметить, что в других исследованиях не выявлено статистически значимой связи между приемом иЯК и наступлением ССС. Так, по результатам когортного исследования, проведенного L. Hoisnard и соавт., не обнаружено значимого повышения риска ССС или венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов с РА, получавших иЯК (ТОФА или барицитиниб), по сравнению с больными, принимавшими иФНО- $\alpha$  [59]. Так, относительный риск для ССС составлял 1,0 (95% ДИ 0,7–1,5), для ВТЭ – 1,1 (95% ДИ 0,7–1,6) ( $p = 0,63$ ). При анализе подгрупп пациентов в возрасте старше 50 лет с наличием как минимум одного фактора сердечно-

сосудистого риска и старше 65 лет были получены аналогичные результаты, хотя ученые отметили, что имеющихся данных недостаточно для статистически значимого анализа [59].

Систематический обзор 66 РКИ, в который были включены данные об относительно молодых больных (средний возраст – 48,8 года) со средней продолжительностью проспективного наблюдения 10,5 месяца, показал увеличение риска развития ВТЭ у получавших иЯК по сравнению с принимавшими другие БПВП, но не плацебо [60]. Отношение шансов составляло 2,17 (95% ДИ 1,16–4,05). Аналогичные результаты, однако не достигшие статистической значимости, были получены и для ССС.

В исследовании ORAL Surveillance оценивалась также связь между воспалительной активностью РА и неблагоприятными событиями. Полученные данные свидетельствовали о том, что недостаточный контроль активности РА ассоциировался с риском развития ВТЭ независимо от применяемого препарата [61]. Риск ССС был количественно выше у пациентов с высокой активностью РА. Однако различия не достигли статистической значимости в связи с малым количеством данных. Кроме того, относительный риск для ССС, злокачественных новообразований, кроме немеланомного рака кожи, венозной тромбоэмболии и инфекционных осложнений увеличивался на 2–9% при каждом повышении концентрации СРБ в сыворотке крови на 5 мг/л [62].

Исходя из сказанного выше можно заключить, что повышение риска ССС и ВТЭ, продемонстрированное в исследовании ORAL Surveillance, может быть следствием проявления относительных протективных свойств иФНО- $\alpha$ . Данные литературы позволяют предположить, что иФНО- $\alpha$  могут снижать сердечно-сосудистый риск у пациентов с РА [63]. Ограничением исследования ORAL Surveillance стало отсутствие группы пациентов, получавших стандартные БПВП и не иФНО- $\alpha$ .

В исследовании RA-BUILD, посвященном дозозависимым эффектам барицитиниба, повышенный риск ВТЭ наблюдался у принимавших препарат в дозе 4 мг/сут. Однако в комплексном анализе безопасности риск ВТЭ был не выше, чем в популяции, независимо от дозы барицитиниба – 4 или 2 мг/сут. В то же время была установлена корреляция между эпизодами ВТЭ и пожилым возрастом, коморбидными состояниями (ожирением, хроническими заболеваниями легких, варикозным расширением вен), наличием ВТЭ в анамнезе и применением селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 [64, 65]. В этом исследовании риск ССС у пациентов, получавших барицитиниб, не превышал общепопуляционный [66].

Анализ данных фазы III клинического исследования упадацитиниба в программе SELECT-RA, в котором 54% больных относились к группе высокого риска по возрасту и статусу курения, показал, что, несмотря на повышенный риск ССС, ВТЭ и злокачественных новообразований, за исключением НЗ, он был соп-



ставим во всех группах терапии [67]. Аналогичный профиль безопасности наблюдался в исследованиях SELECT-PsA [68] и SELECT-AXIS2 [69], в которых оценивалась переносимость упадацитиниба у лиц с псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом соответственно.

Безопасность филготиниба в отношении ССС оценивается как удовлетворительная. Так, частота ССС и ВТЭ при применении этого ИЯК не отличалась от таковых адалимумаба (АДА), метотрексата и плацебо [64, 70].

#### Злокачественные новообразования

Апостериорный анализ результатов исследования ORAL Surveillance показал, что повышенный риск злокачественных новообразований на фоне терапии ТОФА наблюдался преимущественно у пациентов 65 лет и старше и курильщиков, в том числе бывших [58]. При этом не отмечалось возрастания рассматриваемого риска при увеличении суточной и кумулятивной дозы ТОФА. Наиболее часто встречались опухоли легких, молочной железы и лимфопролиферативные заболевания. Стандартизованная частота солидных и гематологических злокачественных новообразований была аналогична той, которая наблюдалась у пациентов с РА высокой и умеренной активности, получавших ГИБП, в том числе иФНО- $\alpha$ , ТЦЗ, АБА, РТМ [64, 71]. F. Khosrow-Khavar и соавт. при проведении популяционного когортного исследования STAT-RA был воспроизведен дизайн исследования ORAL Surveillance, а также использованы данные реальной клинической практики [72]. В обеих когортах достоверного повышения риска развития злокачественных новообразований у получавших ТОФА по сравнению с принимавшими иФНО- $\alpha$  выявлено не было. Однако у первых отмечена тенденция к возрастанию частоты злокачественных новообразований. Авторы исследования предположили, что полученные результаты могут быть обусловлены относительно коротким временем наблюдения по сравнению с таковым в исследовании ORAL Surveillance – 10–11 месяцев vs четыре года.

В отношении других ИЯК результаты долгосрочных исследований также внушают оптимизм. Так, риск злокачественных новообразований на фоне терапии барицитинибом и адалимумабом, метотрексатом и плацебо был сопоставимым [65, 73].

#### Инфекции

Развитие инфекционных осложнений, в первую очередь ассоциированных с HZ-вирусом, является частой НЛР при лечении ИЯК. Так, в исследовании ORAL Surveillance установлено увеличение частоты развития оппортунистических инфекций на фоне терапии ИЯК по сравнению с терапией иФНО- $\alpha$  (ОР 1,17 (95% ДИ 0,92–1,50)). В то же время повышенный риск серьезных инфекций наблюдался только при более высокой дозе ТОФА. Для дозы 10 мг ОР составлял 1,48 (95% ДИ 1,17–1,87) [2]. Кроме того, серьезные инфекции развивались чаще у получавших ТОФА в качестве терапии третьей линии по сравнению с его

применением во второй линии. Интересно, что заболеваемость HZ была выше в странах Азии, а риск развития инфекции коррелировал с терапией глюкокортикоидами, пожилым возрастом и курением и не различался в группах, получавших разные суточные дозы ТОФА. В то же время заболеваемость туберкулезом чаще отмечалась у пациентов, проживающих в эндемичных регионах, а общий риск был ниже, чем у пациентов, получавших иФНО- $\alpha$  [64, 74]. Следует отметить, что риск развития нетяжелых инфекций был выше при активном РА [62].

При длительном лечении барицитинибом или упадацитинибом наиболее часто отмечались пневмония, инфекции мочевых путей и HZ. При применении упадацитиниба показано дозозависимое увеличение риска развития указанных инфекций [64, 75]. Для барицитиниба прямой дозозависимый эффект имел место только в отношении риска обострения HZ. Одновременный прием глюкокортикоидов увеличивал риск этих инфекций [64, 65]. Интересно, что лечение филготинибом ассоциировалось с более низким риском HZ, чем применение других ИЯК, а риск возникновения серьезных инфекций не отличался от такового на фоне применения иФНО- $\alpha$  [64, 70].

#### Сравнительные данные безопасности разных представителей класса

Несмотря на то что полученные в исследовании ORAL Surveillance данные относились только к ТОФА, осторожность в отношении высокого риска возникновения НЛР распространяется и на другие ИЯК. Профиль безопасности разных ИЯК у пациентов с РА проанализирован С. Alves и соавт. в систематическом обзоре, включавшем 42 РКИ. Существенных различий между ИЯК в отношении риска развития ССС или ВТЭ не обнаружено. Кроме того, не выявлено различий в отношении ССС между ИЯК и ГИБП, в том числе АБА, АДА, и БПВП (метотрексат) [76].

В ноябре 2022 г. Европейским агентством лекарственных средств было выпущено руководство, в котором даны рекомендации по использованию ИЯК с целью минимизации риска развития серьезных НЛР. В частности, следует избегать назначения ИЯК, включая ТОФА, барицитиниб, упадацитиниб и филготиниб, пациентам 65 лет и старше, с активным статусом курения или курильщикам в прошлом либо имеющим сердечно-сосудистую патологию или факторы риска развития злокачественных новообразований. При наличии факторов риска развития ВТЭ использовать ИЯК следует с осторожностью [77]. В более поздней редакции руководства (январь 2023 г.) отмечалось, что у пациентов с высоким риском ССС, ВТЭ и злокачественных новообразований возможно использование низких доз барицитиниба (2 мг/сут) [78]. Следует отметить, что в рекомендациях экспертов Европейской лиги против ревматизма по лечению РА 2023 г. содержится комментарий о том, что при назначении ИЯК «соответствующие факторы риска должны быть приняты во внимание» [79].



## Вывод

К настоящему моменту времени накоплено достаточно данных в отношении долгосрочного применения ГИБП, подавляющее большинство которых свидетельствует о благоприятном профиле безопасности этой группы антиревматических препаратов. Что касается иЯК, то, несмотря на полученные результаты, по-прежнему необходимы четкие рекомендации, определяющие место этой группы лекарственных средств в терапии ревматических заболеваний с учетом имеющихся рисков. Таким образом, назначение генно-инженерных или таргетных препаратов должно быть обоснованным и контролироваться с помощью оценки клинических и лабораторных параметров на протяжении всего периода лечения.

Несмотря на то что РКИ остаются золотым стандартом получения данных эффективности и безопасности разных методов лечения, краткосрочный период наблюдения и необходимость соответствовать критериям включения значительно ограничивают возможность распространения результатов на всю популяцию. Этих недостатков лишены проспективные наблюдательные исследования, в частности исследование ORAL Surveil-

lance. Их проведение позволяет собрать информацию за длительный временной интервал. Однако в этом случае следует учитывать большое количество переменных составляющих, таких как коморбидные заболевания, статус курения и область проживания.

Понимание рисков терапии ГИБП и иммунных механизмов патогенеза тяжелой формы COVID-19 легло в основу концепции репозиционирования противоревматических препаратов, что позволило в период пандемии найти эффективные методы лечения смертельно опасного заболевания [3, 80, 81].

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении долгосрочной безопасности ГИБП, необходимы дальнейшие исследования как уже известных, так и недавно вошедших в клиническую практику препаратов. ❁

## Заявление о конфликте 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. Gravallesse E.M., Firestein G.S. Rheumatoid arthritis – common origins, divergent mechanisms. N. Engl. J. Med. 2023; 388 (6): 529–542.
2. 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.
3. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023) // [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_347896](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896). Дата доступа – 29.04.2024.
4. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Лечение ревматоидного артрита в период пандемии COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 32–40.
5. 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.
6. Hellgren K., Baecklund E., Backlin C., et al. Rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphoma: is the risk still increased? Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (4): 700–708.
7. Huss V., Bower H., Hellgren K., et al. Cancer risks with JAKi and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: a national real-world cohort study. Ann. Rheum. Dis. 2023; 82 (7): 911–919.
8. Huss V., Bower H., Wadstrom H., et al. Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2022; 61 (5): 1810–1818.
9. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (1): 1–26.
10. Galloway J.B., Hyrich K.L., Mercer L.K., et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. Rheumatology (Oxford). 2011; 50 (1): 124–131.
11. Grijalva C.G., Kaltenbach L., Arbogast P.G., et al. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. Rheumatology (Oxford). 2010; 49 (1): 82–90.
12. Leombruno J. The challenges of quantifying the risk of serious infection with tumor necrosis factor antagonist therapy. J. Rheumatol. 2010; 37 (5): 887–889.
13. Bernatsky S., Habel Y., Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. J. Rheumatol. 2010; 37 (5): 928–931.
14. Greenberg J.D., Reed G., Kremer J.M., et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69 (2): 380–386.



15. Kim S.Y., Solomon D.H. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6 (3): 165–74.
16. Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции. *Терапевтический архив.* 2024; 96 (5): 523–530.
17. Teixeira L., Fonseca C., Sousa S., et al. Safety of etanercept in the treatment of rheumatic disease patients with hepatitis C virus infection. *Acta Reumatol. Port.* 2018; 43 (2): 159–160.
18. Zein N.N. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Hepatol.* 2005; 42 (3): 315–322.
19. Solomon D.H., Giles J.T., Liao K.P., et al. Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: a randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (3): 324–330.
20. Chung E.S., Packer M., Lo R.H., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure. *Circulation.* 2003; 107 (25): 3133–3140.
21. Emery P., Furst D.E., Kirchner P., et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab: analyses of global postmarketing safety data and long-term clinical trial data. *Rheumatol. Ther.* 2020; 7 (1): 121–131.
22. Ozen G., Pedro S., Michaud K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2021; 48 (5): 648–655.
23. Delcoigne B., Ljung L., Provan S.A., et al. Short-term, intermediate-term and long-term risks of acute coronary syndrome in cohorts of patients with RA starting biologic DMARDs: results from four Nordic countries. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (6): 789–797.
24. Rituxan® (rituximab). Highlights of prescribing information // [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/103705s4651bl.pdf#page=56](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103705s4651bl.pdf#page=56).
25. Giuggioli D., Lumetti F., Colaci M., et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 (11): 1072–1078.
26. Sharif K., Watad A., Bragazzi N.L., et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: a case report and review of the literature. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017; 42 (3): 356–362.
27. Frisell T., Bower H., Morin M., et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (5): 601–610.
28. Ye Y., Yue X., Krueger W.S., et al. Factors associated with severe COVID-19 among patients with rheumatoid arthritis: a large, nationwide electronic health record cohort study in the United States. *Adv. Ther.* 2023; 40 (9): 3723–3738.
29. Kow C.S., Ramachandram D.S., Hasan S.S., Thiruchelvam K. Systematic review and meta-analysis of anti-CD20 treatments in patients with COVID-19: an assessment of severe illness and mortality outcomes. *Inflammopharmacology.* 2023; 31 (6): 3339–3355.
30. Hong X., Xiao Y., Xu L., et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HBeAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Immun. Inflamm. Dis.* 2023; 11 (2): e780.
31. Taha R., El-Haddad H., Almuallim A., et al. Systematic review of the role of rituximab in treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis, hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, ankylosing spondylitis, and Raynaud's phenomenon. *Open Access Rheumatol.* 2017; 9: 201–214.
32. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Ревматические проявления при хроническом вирусном гепатите С: современный взгляд на проблему. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (29): 14–20.
33. Lin K.M., Lin J.C., Tseng W.Y., Cheng T.T. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation in rheumatoid arthritis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2013; 46 (1): 65–67.
34. Liao T.L., Hsieh S.L., Chen Y.M., et al. Rituximab may cause increased hepatitis C virus viremia in rheumatoid arthritis patients through declining exosomal microRNA-155. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (8): 1209–1219.
35. Miyashita K., Hongo Y., Nakashima A., et al. Fatal hepatitis C after chemotherapy in a patient with malignant lymphoma: possible reactivation of seronegative occult hepatitis C virus infection due to chemotherapy. *Intern. Med.* 2021; 60 (10): 1533–1539.
36. Covic A., Caruntu I.D., Burlacu A., et al. Therapeutic potential of rituximab in managing hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (21): 6806.
37. Sparks J.A., Wallace Z.S., Seet A.M., et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (9): 1137–1146.
38. Singh N., Madhira V., Hu C., et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin. Arthritis Rheum.* 2023; 58: 152149.
39. Schiff A.E., Wang X., Patel N.J., et al. Immunomodulators and risk for breakthrough infection after third COVID-19 mRNA vaccine among patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2024; 83 (5): 680–682.
40. Maioli G., Caporali R., Favalli E.G. Lessons learned from the preclinical discovery and development of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin. Drug Discov.* 2022; 17 (8): 799–813.



41. Gron K.L., Arkema E.V., Glintborg B., et al. Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78 (3): 320–327.
42. Kim S.C., Pawar A., Desai R.J., et al. Risk of malignancy associated with use of tocilizumab versus other biologics in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49 (2): 222–228.
43. Gossec L., Siebert S., Bergmans P., et al. Persistence and effectiveness of the IL-12/23 pathway inhibitor ustekinumab or tumour necrosis factor inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: 1-year results from the real-world PsABio study. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (6): 823–830.
44. Huang X., Shentu H., He Y., et al. Efficacy and safety of IL-23 inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Immunol. Res.* 2023; 71 (4): 505–515.
45. Deng Z., Wang S., Wu C., Wang C. IL-17 inhibitor-associated inflammatory bowel disease: a study based on literature and database analysis. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1124628.
46. Caron B., Jouzeau J.Y., Miossec P., et al. Gastroenterological safety of IL-17 inhibitors: a systematic literature review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2022; 21 (2): 223–239.
47. Davidson L., Van den Reek J.M.P.A., Van Hunsel F., et al. Global risk of bacterial skin infections and herpesviridae infections with ustekinumab, secukinumab, and tumour necrosis factor-alpha inhibitors: spontaneous reports of adverse drug reactions from the World Health Organization Pharmacovigilance Center. *Acta Derm. Venereol.* 2022; 102: adv00648.
48. Pina Vegas L., Le Corvoisier P., Penso L., et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients initiating biologics/apremilast for psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61 (4): 1589–1599.
49. Woods R.H. Potential cerebrovascular accident signal for risankizumab: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2023; 89 (8): 2386–2395.
50. Wu S., Xu Y., Yang L., et al. Short-term risk and long-term incidence rate of infection and malignancy with IL-17 and IL-23 inhibitors in adult patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1294416.
51. Kridin K., Mruwat N., Thaci D., et al. The cardiometabolic safety of interleukin 23 versus interleukin 17 inhibitors in psoriasis: a large-scale global cohort study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2023; 37 (5): e683–e685.
52. Kunishita Y., Ichikawa K., Uzawa Y., et al. Efficacy and safety of abatacept in patients with rheumatoid arthritis with previous malignancy. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2023; 15: 1759720X231186874.
53. Mohamed Ahamada M., Wu X. Analysis of efficacy and safety of abatacept for rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2023; 41 (9): 1882–1900.
54. De Gernay S., Bagheri S., Despas F., et al. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational postmarketing study. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59 (9): 2360–2367.
55. Dominique A., Hetland M.L., Finckh A., et al. Safety outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept: results from a multinational surveillance study across seven European registries. *Arthritis Res. Ther.* 2023; 25 (1): 101.
56. Tokareva K., Reid P., Yang V., et al. JAK inhibitors and black box warnings: what is the future for JAK inhibitors? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2023; 19 (11): 1385–1397.
57. 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.
58. Kristensen L.E., Danese S., Yndestad A., et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (7): 901–910.
59. Hoisnard L., Lebrun-Vignes B., Maury S., et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 7140.
60. Maqsood M.H., Weber B.N., Haberman R.H., et al. Cardiovascular and venous thromboembolic risk with janus kinase inhibitors in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ACR Open Rheumatol.* 2022; 4 (10): 912–922.
61. Charles-Schoeman C., Fleischmann R., Mysler E., et al. Risk of venous thromboembolism with tofacitinib versus tumor necrosis factor inhibitors in cardiovascular risk-enriched rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 2024.
62. Karpouzas G.A., Szekanecz Z., Baecklund E., et al. Rheumatoid arthritis disease activity and adverse events in patients receiving tofacitinib or tumor necrosis factor inhibitors: a *post hoc* analysis of ORAL Surveillance. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2023; 15: 1759720X231201047.
63. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (4): 522–529.
64. Szekanecz Z., Hamar A., Soós B. Safety issues of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Immunol. Q.* 2021; 13: 5–20.
65. Taylor P.C., Takeuchi T., Burmester G.R., et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (3): 335–343.
66. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (7): 1042–1055.



67. Fleischmann R., Curtis J.R., Charles-Schoeman C., et al. Safety profile of upadacitinib in patients at risk of cardiovascular disease: integrated post hoc analysis of the SELECT phase III rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (9): 1130–1141.
68. McInnes I.B., Kato K., Magrey M., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis: 2-year results from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *Rheumatol. Ther.* 2023; 10 (1): 275–292.
69. Deodhar A., Van den Bosch F.E., Poddubnyy D., et al. Upadacitinib for the treatment of active nonradiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022; 400 (10349): 369–379.
70. Winthrop K.L., Tanaka Y., Takeuchi T., et al. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (2): 184–192.
71. Maneiro J.R., Souto A., Gomez-Reino J.J. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 47 (2): 149–156.
72. Khosrow-Khavar F., Desai R.J., Lee H., et al. Tofacitinib and risk of malignancy: results from the safety of tofacitinib in routine care patients with rheumatoid arthritis (STAR-RA) study. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (10): 1648–1659.
73. Harigai M., Takeuchi T., Smolen J.S., et al. Safety profile of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with over 1.6 years median time in treatment: an integrated analysis of phases 2 and 3 trials. *Mod. Rheumatol.* 2020; 30 (1): 36–43.
74. Cohen S.B., Tanaka Y., Mariette X., et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open.* 2020; 6 (3): e001395.
75. Serhal L., Edwards C.J. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (1): 13–25.
76. Alves C., Penedones A., Mendes D., et al. Risk of cardiovascular and venous thromboembolic events associated with janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J. Clin. Rheumatol.* 2022; 28 (2): 69–76.
77. European Medicines Agency. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders // <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders> (23 May 2024).
78. European Medicines Agency Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 9–12 January 2023 // <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-january-2023> (23 May 2024).
79. Smolen J.S., Landewe 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.
80. Аронова Е.С., Белов Б.С. Противоревматические препараты и COVID-19: разочарования и надежды. *Медицинский совет.* 2021; 10: 134–139.
81. Аронова Е.С., Белов Б.С. Перспективы применения ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  у больных COVID-19. *Современная ревматология.* 2021; 15 (2): 89–93.

### On the Problem of Long-Term Safety of Basic Anti-Inflammatory Drugs Used in Rheumatology

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

*The number of new drugs and biosimilars increases every year, which complicates the choice of treatment tactics in each individual case and determines the need to study the long-term safety of biologics and Janus kinase inhibitors (JK-i). Understanding the risks of biological therapy made it possible to find effective methods for treating severe complications of COVID-19 during the pandemic. Most available data indicate a favorable safety profile of biologically active biological agents. The use of JK-i in elderly patients or in the presence of risk factors demonstrates a greater likelihood of cardiovascular complications, the development of malignant neoplasms and venous thromboembolism. Clear recommendations are needed to determine the place of this group of drugs in the treatment of rheumatic diseases, considering the existing risks. Given the comparable effectiveness of modern antirheumatic drugs, different safety profiles both within and between drug classes play a decisive role in clinical decision making. Therefore, after prescribing these drugs, regular monitoring of clinical and laboratory parameters is necessary throughout the entire duration of treatment.*

**Keywords:** *biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, rheumatoid arthritis, janus kinases inhibitor, tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors, interleukin 6 inhibitors, adverse events, COVID-19*



# Новые аспекты стратегии ведения пациентов с остеоартритом и высоким кардиоваскулярным риском

И.Б. Беляева, д.м.н., проф., В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф.,  
Е.С. Жугрова, к.м.н.

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

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И., Жугрова Е.С. Новые аспекты стратегии ведения пациентов с остеоартритом и высоким кардиоваскулярным риском. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (25): 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-25-36-42

*Рассмотрена патогенетическая связь между кардиоваскулярными заболеваниями и остеоартритом (ОА). Проанализированы преимущества назначения Алфлутона коморбидным пациентам с ОА. Речь, в частности, идет о пролонгированном противовоспалительном и анальгетическом эффектах в сочетании с хорошей переносимостью, что обеспечивает контроль симптомов и повышение качества жизни. Структурно-модифицирующее действие Алфлутона способствует снижению риска прогрессирования ОА и отсрочке тотального эндопротезирования сустава. Алфлутон не оказывает значимого влияния на сывороточную гликемию, что позволяет применять его у лиц с сахарным диабетом 2 типа, метаболическими нарушениями и ожирением. В качестве поддерживающей терапии после инъекционного курса Алфлутона может быть использован новый комплексный препарат Ревокка, в состав которого входят неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов в соотношении 1:2, ресвератрол, экстракт плодов шиповника, цинка цитрат.*

*Отсутствие кардиоваскулярных осложнений на фоне терапии Алфлутоном и Ревокка позволяет рекомендовать их последовательное применение у больных ОА с кардиоваскулярной коморбидностью, особенно при наличии противопоказаний для применения нестероидных противовоспалительных препаратов.*

**Ключевые слова:** остеоартрит, коморбидные состояния, SYSADOA, Алфлутон, Ревокка

## Введение

Одной из наиболее часто встречающихся патологий опорно-двигательного аппарата является остеоартрит (ОА) [1]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, распространенность ОА коленного и/или тазобедренного суставов среди лиц старше 18 лет находится на уровне 13% [2]. Официальное число больных в Российской Федерации составляет более 4 млн, реальное может достигать 15 млн [3].

Остеоартрит характеризуется нарушением двигательной функции, прогрессирующим снижением качества жизни и необходимостью постоянного лечения. Кроме того, ОА относится к болезням с высоким уровнем коморбидности [4, 5]. Согласно результатам систематического обзора по оценке ассоциированной патологии (42 исследования, 16 стран), у пациентов с ОА в 1,2 раза чаще встречалась сопутствующая патология, в 2,5 раза чаще – сочетание трех заболеваний [6].



В систематическом обзоре и метаанализе 15 исследований ( $n = 32\,278\,744$ ) показано, что у 38,4% больных ОА имели место сердечно-сосудистые заболевания [7].

Анализ экспериментальных, клинических и крупномасштабных исследований последних лет позволил выдвинуть концепцию, согласно которой сердечно-сосудистые заболевания относятся к наиболее значимым факторам риска развития остеоартрита, и выделить особый фенотип – метаболический.

Кроме того, установлено, что ОА формируется на фоне имеющихся факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирует при их накоплении [8]. Так, при ОА отмечено трехкратное увеличение частоты случаев возникновения сердечной недостаточности (относительный риск (ОР) 2,80 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 2,25–3,49) и двукратное – ишемической болезни сердца (ОР 1,78 (95% ДИ 1,18–2,69)).

Согласно результатам метаанализа наблюдательных исследований (два когортных и шесть перекрестных,  $n = 9762$ ), артериальная гипертензия в два раза увеличивала риск развития рентгенологического и симптоматического ОА (ОР 2,01 (95% ДИ 1,28–3,15)) [9]. Было также установлено, что в условиях экспериментальной артериальной гипертензии в субхондральной кости развиваются ишемия и ремоделирование, которые приводят к клеточному стрессу в суставном хряще с формированием гипертрофической дифференцировки хондроцитов. Основная роль в этом процессе принадлежит эндотелий-зависимым молекулярным механизмам [10].

Важно отметить, что развитие ОА и его прогрессирование могут быть следствием атеросклеротических изменений в кровеносных сосудах субхондральной кости [11–13]. Ишемия субхондральной кости вызывает апоптоз остеоцитов и, как следствие, резорбцию остеокластов [14]. Ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет ассоциируются с формированием инсулинорезистентности вследствие уменьшения содержания инсулина в крови и снижения чувствительности тканей к нему [15]. Негативное воздействие высокой концентрации внеклеточной глюкозы на хондроциты приводит к катаболическим изменениям в хряще и далее к развитию или прогрессированию ОА [16].

Свой вклад вносит повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, играющий важную роль в развитии атеросклероза. Он способствует развитию синовиального воспаления, активации синовиальных макрофагов и фибробластов, что приводит к высвобождению факторов роста и дифференцировки клеток, матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов и, как следствие, к дегенерации хрящевой ткани сустава [17, 18].

В то же время ОА и методы его лечения способны влиять на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и развитие их осложнений. Так, в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при ОА нельзя

исключать роль хронического болевого синдрома, ограничения физической активности, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и топических глюкокортикостероидов [19].

Представленные данные свидетельствуют о том, что выстраивание лечебной тактики у коморбидных пациентов с ОА является сложной задачей и требует индивидуального подхода.

### **Перспективы профилактики прогрессирования остеоартрита**

При метаболическом фенотипе ОА может быть использована активная коррекция сердечно-сосудистых факторов с использованием нефармакологических и фармакологических методов.

Установлено, что аэробные нагрузки продолжительностью 30 минут пять дней в неделю, а также диета с ограничением холестерина и прием пищевых добавок, содержащих длинноцепочечные жирные кислоты омега-3, способны снизить уровень боли в суставах и исходно повышенных атерогенных липидов (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов) [20, 21].

Актуальность проблемы терапии ОА и артериальной гипертензии привела к разработке фиксированной комбинации амлодипина и целекоксиба, реализующей одновременно анальгетический и вазодилатирующий эффекты [22].

В настоящее время изучается потенциал  $\beta$ -адреноблокаторов при ОА. Доказано, что небиволол уменьшал транскриптомную активность нуклеарного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) в хондроцитах, препятствуя развитию патологии [23].

Перспективной представляется роль статинов. Так, в ряде экспериментальных исследований показано, что аторвастатин способен ингибировать дисметаболические эффекты липидов на ткани суставов вследствие подавления перекисного окисления липидов, некоторых внутриклеточных сигнальных путей и апоптоза [24]. В многоцентровом исследовании установлено, что прием статинов снижал скорость сужения суставной щели на 46% [25]. Однако полученные данные требуют подтверждения.

Таким образом, активная коррекция артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии с использованием нефармакологических и фармакологических подходов способна не только снизить сердечно-сосудистый риск, но и замедлить прогрессирование метаболического фенотипа ОА.

### **Фармакотерапия при высоком сердечно-сосудистом риске**

Терапия болевого синдрома при ОА традиционно проводится НПВП. Однако их применение сопряжено с повышением сердечно-сосудистого риска. В масштабном исследовании ( $n = 7743$ ) по оценке роли НПВП во взаимном влиянии ОА и сердечно-сосудистых заболеваний показано, что 41% общего влияния ОА на повышение риска развития



кардиоваскулярной патологии опосредовано приемом НПВП [26]. На вторичные исходы приходилось 23% для хронической сердечной недостаточности, 56% для ишемической болезни сердца и 64% для острого нарушения мозгового кровообращения. Согласно результатам метаанализа ( $n = 446\ 763$ ) по оценке риска развития инфаркта миокарда при использовании НПВП в терапии ОА, риск острого сосудистого события при использовании любой дозы препаратов этого класса повышался. Риск инфаркта при приеме целекоксиба в дозе 200 мг увеличивался на 15%, напроксена в дозе 500 мг – на 25%, диклофенака в дозе 100 мг, ибупрофена в дозе 1200 мг и рофекоксиба в дозе 25 мг – на 35, 40 и 55% соответственно. Риск развития инфаркта миокарда при использовании целекоксиба зависел от постоянного применения препарата в течение 30 дней и более. Для ибупрофена, рофекоксиба, диклофенака и напроксена повышенный риск отмечался только в течение первых семи дней лечения. Абсолютный риск инфаркта миокарда, связанного с применением НПВП, оценивался в 0,5–1,0% в год [26].

Более высокий риск развития хронической сердечной недостаточности установлен при использовании любых НПВП, что может быть связано с задержкой натрия и воды в процессе ингибирования синтеза простагландинов, управляемых циклооксигеназами. Увеличение риска геморрагического острого нарушения мозгового кровообращения ассоциировано с приемом только некоторых НПВП, в частности диклофенака и мелоксикама. Риск острого повреждения почек повышался при использовании неселективных НПВП у больных ОА, сочетающимся с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом [27].

Необходимо отметить, что существуют препараты с хорошим профилем безопасности, которые позволяют достигать терапевтических мишеней у пациентов с ОА и сопутствующими заболеваниями. Это симптоматические препараты замедленного действия (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA). Данные препараты обладают собственным анальгетическим эффектом, участвуют в подавлении катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [28].

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с ОА коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний 2019 г., лечебная тактика предполагает сочетание нефармакологических и фармакологических методов. SYSADOA признаны обязательным компонентом лечения ОА [29].

Препаратами первой линии являются хондроитин и глюкозамин, а неомыляемые соединения авокадо и сои, диациреин назначаются в качестве альтернативы базовой терапии. Использование гиалуроновой кислоты внутрисуставно показано пациентам, у которых есть противопоказания к приему НПВП или сохраняются

симптомы заболевания на фоне противовоспалительной терапии [30].

## Алфлутоп

В России в качестве SYSADOA широко применяется многокомпонентный оригинальный препарат Алфлутоп®. Это стандартизированный раствор для инъекций на основе биоактивного концентрата из мелких морских рыб.

Алфлутоп® хорошо зарекомендовал себя у пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями, что стало основанием для включения его в клинические рекомендации для включения ассоциации ревматологов и Российского научного медицинского общества терапевтов. В данных рекомендациях указывается, что применение препарата Алфлутоп® будет способствовать повышению приверженности лечению и, как следствие, улучшению его результатов [31].

В 2019 г. завершено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности альтернирующего режима введения препарата Алфлутоп® по сравнению со стандартной схемой терапии [32]. Пациенты ( $n = 130$ ) с первичным ОА коленного сустава второй и третьей стадий по классификации Келлгрена – Лоуренса, интенсивностью боли при ходьбе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале, потребностью в приеме НПВП не менее 30 дней за предшествующие три месяца были рандомизированы на две группы. Первая группа получала Алфлутоп® в альтернирующем режиме – по 2,0 мл внутримышечно через день (всего десять инъекций). Во второй группе препарат вводили внутримышечно ежедневно по 1,0 мл в течение 20 дней (традиционная схема). Длительность участия в исследовании составила 14 недель. У пациентов обеих групп уже к 20–21-му дню лечения отмечено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) уменьшение боли в коленных суставах при ходьбе и показателей индекса ОА университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis, WOMAC), в частности боли, скованности, функциональной недостаточности, по сравнению с исходным уровнем. Дальнейшее уменьшение боли и показателей WOMAC наблюдалось на протяжении одного месяца и более после завершения терапии ( $p < 0,001$ ). На фоне проводимого лечения в обеих группах зафиксировано повышение качества жизни по опроснику здоровья EuroQol-5D ( $p < 0,001$ ). Полученные данные соответствовали оценке по критерию OMERACT-OARSI. К моменту завершения наблюдения на терапию ответили 84,6 и 81,5% пациентов в первой и второй группах соответственно. Авторы доказали сопоставимую эффективность двух режимов применения препарата Алфлутоп® [32].

Безопасность использования биоактивного концентрата из мелких морских рыб у коморбидных пациентов с ОА проанализирована в работе О.В. Зимницкой и соавт. [33]. Для анализа были взяты результаты



оригинальных исследований безопасности применения препарата Алфлутоп® при ОА, выложенных на PubMed и Web of Science [34]. Исследования отбирали по следующим критериям: диагноз ОА или неспецифическая боль в спине, длительность наблюдения один месяц и более, внутримышечный или внутрисуставной способ введения препарата, 30 и более участников исследования, наличие информации о нежелательных явлениях. Авторами работы отмечен ранний анальгетический эффект препарата Алфлутоп®, что позволяло в кратчайшие сроки уменьшить дозу или полностью отказаться от приема НПВП.

Накопленные данные подтверждают эффективность и безопасность препарата Алфлутоп® у пациентов с высокой коморбидностью. Анализ научных данных позволил сделать вывод, что препарат не оказывает значимого влияния на сывороточную гликемию, показатели электролитов и белкового обмена.

Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о возможности широкого применения этого лекарственного средства в терапии ОА периферических суставов и позвоночника при высоком кардиоваскулярном риске [35].

### Ревокка

При терапии ОА у коморбидных пациентов после курса препарата Алфлутоп® целесообразно назначение нового комплексного нутрицевтика Ревокка, в состав которого входят неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов в соотношении 1:2 (300 мг), ресвератрол (70 мг), экстракт плодов шиповника (300 мг), цинка цитрат (12 мг).

*Неомыляемые соединения авокадо и сои* обладают надежным уровнем доказательности (метаанализы, в том числе сетевые, и систематические обзоры) в отношении способности снижать боль и сохранять функцию сустава благодаря ингибированию активности и высвобождения матриксных металлопротеиназ, агреканиз, коллагеназ, стимуляции синтеза коллагена, агреканиз, снижению продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и ИЛ-8, фактора некроза опухоли α), стимуляции выработки коллагена II – структурного белка соединительной ткани хрящевого матрикса, связок и сухожилий.

*Ресвератрол* ингибирует сигнальные пути, участвующие в развитии воспаления и боли. В модели на клеточных линиях хондроцитов он способствует ингибированию NF-κB, снижению секреции ИЛ-6 и других цитокинов, в модели индуцированного ОА ограничивает разрушение хряща и апоптоз хондроцитов, защищает от воспаления [36]. Ресвератрол обеспечивает защиту сердечно-сосудистой системы. Он уменьшает риск развития атеросклероза, влияя на уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также липидный профиль. Данное вещество считается одним из самых сильных в борьбе со свободными радикалами и старением организма. Ресвератрол защищает от окислительного стресса, являющегося одним из ос-

новных факторов риска развития многих хронических заболеваний [37, 38].

*Экстракт плодов шиповника* тормозит процессы разрушения суставного хряща при таких заболеваниях, как ОА и ревматоидный артрит. Он снижает выработку провоспалительных цитокинов – ингибирует высвобождение ИЛ-6. Согласно результатам обзора рандомизированных клинических исследований, экстракт плодов шиповника способствует уменьшению симптомов ОА, в частности боли по WOMAC, степени тяжести заболевания.

*Цинк* поддерживает созревание хрящевой ткани, ингибирует сигнализацию NF-κB, что приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов, способствует активации противовоспалительных путей таких цитокинов, как трансформирующий фактор роста β, ИЛ-2 и ИЛ-4, что обуславливает снижение концентрации С-реактивного белка [39].

Таким образом, Ревокка содержит пять важнейших природных компонентов, которые оказывают противовоспалительное воздействие и замедляют дегградацию хрящевой ткани при ОА.

Благодаря плейотропным эффектам Ревокка является средством выбора при комплексном лечении коморбидных пациентов с кардиоваскулярным риском. На старте терапии ОА назначают Алфлутоп® по 2,0 мл через день № 10, в качестве поддерживающей терапии – Ревокка. Комплексный нутрицевтик Ревокка применяют по две капсулы один раз в день во время еды. Продолжительность приема – три – шесть месяцев. При необходимости курс можно повторить через два месяца.

### Заключение

Остеоартрит является одной из самых распространенных причин болевого синдрома в структуре костно-мышечной патологии и остается социально значимой проблемой ввиду повышения продолжительности жизни населения. У пациентов с ОА значимыми коморбидными состояниями, ассоциированными с утяжелением жизненного прогноза, признаны артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет. Из-за высокой частоты их встречаемости при ОА поиск высокоэффективных препаратов и нутрицевтиков с благоприятным профилем кардиобезопасности сохраняет актуальность. Коморбидным пациентам с ОА и кардиоваскулярным риском рекомендуется стартовая терапия препаратом Алфлутоп® по 2,0 мл через день № 10, далее – поддерживающая терапия комплексным нутрицевтиком Ревокка по две капсулы в сутки. Продолжительность приема варьируется от трех до шести месяцев.

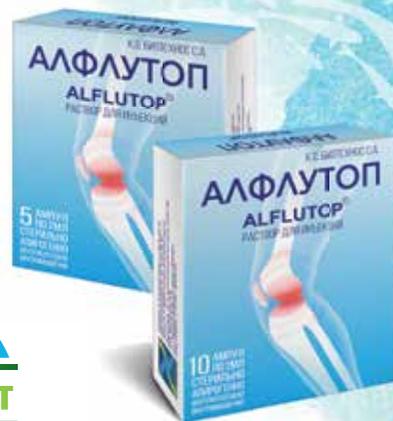
Отсутствие кардиоваскулярных осложнений на фоне применения препарата Алфлутоп® и комплексного нутрицевтика Ревокка позволяет рекомендовать их больным ОА с высоким кардиоваскулярным риском при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов. ☺



## Литература

---

1. Corsi M., Alvarez C., Callahan L.F., et al. Contributions of symptomatic osteoarthritis and physical function to incident cardiovascular disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19 (1): 393.
2. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20 (1): 2660.
3. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др. Остеоартрит и ассоциированная патология: клинико-патогенетические взаимосвязи. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 3 (11 (II)): 44–47.
4. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Патогенетические особенности сердечно-сосудистой патологии у пациентов с остеоартритом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023; 22 (3): 3416.
5. Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S., et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population-based cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d1165.
6. Roubille C., Coste J., Sellam J., et al. Cardiovascular Comorbidities have a deleterious impact on knee osteoarthritis prognosis at 5 years: data from the prospective KHOALA COHORT. *Ann. Rheum. Dis.* DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3500.
7. Swain S., Sarmanova A., Coupland C., et al. Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2020; 72 (7): 991–1000.
8. Zhang Y.M., Wang J., Liu X.G. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (32): e7584.
9. Lo G.H., McAlindon T.E., Katz J.N., et al. Systolic and pulse pressure associate with incident knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36 (9): 2121–2128.
10. Кабалык М.А., Коваленко Т.С., Невзорова В.А., Суханова Г.И. Влияние артериальной гипертензии и гиперлипидемии на ремоделирование суставного хряща и развитие остеоартрита (экспериментальное исследование). *Успехи геронтологии.* 2019; 32 (4): 550–557.
11. Francisco V., Ruiz-Fernández C., Pino J., et al. Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem. Pharmacol.* 2019; 165: 196–206.
12. Попов А.А., Изможерова Н.В., Обоскалова Т.А. Одномоментное исследование мультиморбидной патологии у женщин с дефицитом эстрогенов. *Уральский медицинский журнал.* 2020; 6: 69–76.
13. Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A., et al. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 23 (9): 938–946.
14. Fernandes G.S., Valdes A.M. Cardiovascular disease and osteo-arthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur. J. Clin. Invest.* 2015; 45 (4): 405–414.
15. Honvo G., Bannuru R.R., Bruyere O., et al. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) recommendations for the reporting of harms in studies assessing drugs to be used in osteoarthritis: a consensus statement from a working group on the safety of anti-osteoarthritis medications. *Drugs Aging.* 2019; 36 (1): 145–159.
16. Трифонова Е.С., Корнева К.Г., Грунина Е.А. и др. Факторы, влияющие на прогрессирование остеоартроза коленных суставов, у больных сахарным диабетом 2 типа. *Уральский медицинский журнал.* 2013; 3: 49–52.
17. Kabalyk M.A., Nevzorova V.A., Kovalenko T.S. Molecular and cellular mechanisms of osteoarthritis in experimental arterial hypertension and hyperlipidemia. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27 (1): S188.
18. De Munter W., Geven E.J., Blom A.B., et al. Synovial macrophages promote TGF- $\beta$  signaling and protect against influx of S100A8/S100A9-producing cells after intra-articular injections of oxidized low-density lipoproteins. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25 (1): 118–127.
19. Кабалык М.А., Невзорова В.А., Дубов В.С. и др. Молекулярные и клеточные эффекты внутрисуставного введения бетаметазона при экспериментальном остеоартрите. *Гений ортопедии.* 2020; 26 (1): 65–71.
20. Păstrăiguș C., Ancuța C., Miu S., et al. Knee osteoarthritis, dyslipidemia syndrome and exercise. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2012; 116 (2): 481–486.
21. Thomas S., Browne H., Mobasheri A., Rayman M.P. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57 (Suppl. 4): iv61–74.
22. Angeli F., Trapasso M., Signorotti S., et al. Amlodipine and celecoxib for treatment of hypertension and osteoarthritis pain. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018; 11 (11): 1073–1084.
23. Li Z., Liu B., Zhao D., et al. Protective effects of Nebivolol against interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )-induced type II collagen destruction mediated by matrix metalloproteinase-13 (MMP-13). *Cell Stress Chaperones.* 2017; 22 (6): 767–774.
24. Gierman L.M., Kühnast S., Koudijs A., et al. Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE\*3Leiden. CETP mice – a translational model for atherosclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (5): 921–927.
25. Haj-Mirzaian A., Mohajer B., Guermazi A., et al. Statin use and knee osteoarthritis outcome measures according to the presence of Heberden nodes: results from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology.* 2019; 293 (2): 396–404.



**ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ**

**ЕДИНСТВЕННЫЙ БИОАКТИВНЫЙ КОНЦЕНТРАТ**  
ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ<sup>2</sup>

**СНИЖАЕТ ЧИСЛО ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА<sup>3</sup>**

**ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА**  
В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ<sup>3</sup>

**90% ПАЦИЕНТОВ ПРИВЕРЖЕНЫ**  
К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ<sup>4</sup>

[alflutop.ru](http://alflutop.ru)  
[здоровьесуставов.рф](http://здоровьесуставов.рф)



## Старт активной жизни

**УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ПРИРОДНЫХ КОМПОНЕНТОВ<sup>5,6</sup>**

- ✓ Специально подобранный состав
- ✓ Комплексный подход для свободы движений
- ✓ Поддержка активной жизни

**БИТЕХНОС**

# БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Реклама

1. Согласно данным базы ООО «Айкьювиа Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российском розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлутоп является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы M05 «Прочие препараты для лечения нарушений костно-мышечной системы» (Классификация ЕрhMRA). 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп РУ ПН<sup>0</sup>012210/01 grls.rosminzdrav.ru. 3. А. Е. Каратеев. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111–124. 4. И. Крысанов, В. Крысанова, В. Ермакова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. Фармакология и фармакотерапия. 2022; №2. 5. Листок-вкладыш. БАД. Ревокка. СоГР № АМ.01.07.01.003.Р.001046.07.24 6. Листок-вкладыш. БАД. Эльмоза. СоГР № АМ.01.07.01.003.Р.001078.07.24



26. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med. 2011; 8 (9): e1001098.
27. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (S1): 1–29.
28. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М.: E-noto, 2021.
29. Тактика врача-ревматолога. Практическое руководство / под ред. В.И. Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
30. Каратеев А.Е. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование практики применения симптоматических средств замедленного действия. Современная ревматология. 2022; 16 (4): 88–97.
31. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А. Остеоартроз: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», 2016.
32. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019; 13 (3): 51–55.
33. Зимницкая О.В., Петрова М.М., Шестерня П.А. Анализ безопасности использования биоактивного концентрата мелких морских рыб у коморбидных пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2021; 15 (3): 103–110.
34. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп®): 25 лет в России – исследования и практические выводы. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (7): 6–12.
35. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Безопасная симптом-модифицирующая терапия остеоартрита у коморбидных пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (38): 24–31.
36. Gaballah H.H., Zakaria S.S., Elbatsh M.M., Tahoon N.M. Modulatory effects of resveratrol on endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis and oxido-inflammatory markers in a rat model of rotenone-induced Parkinson's disease. Chem. Biol. Interact. 2016; 251: 10–16.
37. Meng X., Zhou J., Zhao C.-N., et al. Health benefits and molecular mechanisms of resveratrol: a narrative review. Foods. 2020; 9 (3): 340.
38. Netticadan T., Wagle J., Raj P. Resveratrol 2021: recent advances in the application of resveratrol to improve health // [https://www.mdpi.com/journal/molecules/special\\_issues/Resveratrol\\_2021](https://www.mdpi.com/journal/molecules/special_issues/Resveratrol_2021).
39. Vaishya R., Agarwal A.K., Shah A., et al. Current status of top 10 nutraceuticals used for Knee Osteoarthritis in India. J. Clin. Orthop. Trauma. 2018; 9 (4): 338–348.

## New Aspects of the Management Strategy for Patients with Osteoarthritis and High Cardiovascular Risk

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof., V.I. Mazurov, Academician of the RASci., MD, PhD, Prof., E.S. Zhugrova, PhD  
*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*

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

*The pathogenetic link between cardiovascular diseases and osteoarthritis (OA) are considered. The advantages of prescribing Alflutop in comorbid patients with OA are presented, in particular the prolonged anti-inflammatory and analgesic effect combined with good tolerability. This ensures control of OA symptoms and improves the quality of life of patients/The structure-modifying effect of Alflutop helps reduce the risk of OA progression and delay total joint replacement. Alflutop has no significant effect on serum glycemic levels, which allows its use in individuals with type 2 diabetes mellitus, metabolic disorders and obesity. Thus, it reduces the level of glycated hemoglobin and body mass index. In the treatment of OA in comorbid patients, invaluable assistance following the injection course of Alflutop will be provided by supporting regimens for the use of the new complex drug Revokka, which includes unsaponifiable compounds of avocado and soybeans in a ratio of 1:2, resveratrol, rose hip extract, zinc citrate.*

*The absence of cardiovascular complications during therapy with Alflutop and Revokka allows us to recommend their sequential use in patients with OA with cardiovascular comorbidity, especially in the presence of contraindications for the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.*

**Keywords:** osteoarthritis, comorbid conditions, SYSADOA, Alflutop, Revokka



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

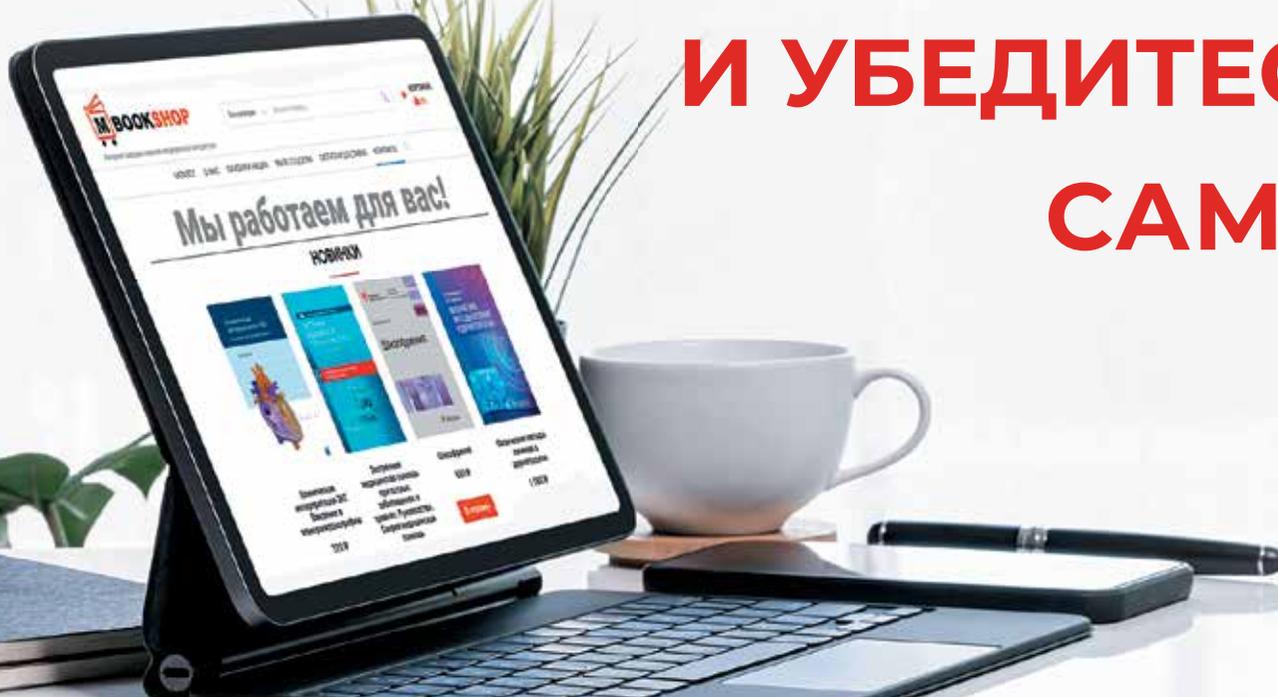
**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!  
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ  
И УБЕДИТЕСЬ  
САМИ!**





# Современная стратегия лечения подагры: фокус на симптом-модифицирующие и уратснижающие препараты

И.Б. Беляева, д.м.н., проф., В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф.,  
М.С. Петрова, к.м.н., Р.А. Башкинов

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

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С., Башкинов Р.А. Современная стратегия лечения подагры: фокус на симптом-модифицирующие и уратснижающие препараты. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (25): 44–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-25-44-49

*Рассмотрена актуальность проблемы эффективного лечения подагры в широкой клинической практике. Установлено, что у пациентов с подагрой раньше развиваются атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, что, несомненно, сокращает продолжительность жизни. Представлены также возможности современной симптом-модифицирующей и уратснижающей терапии подагры. Из нестероидных противовоспалительных препаратов предпочтение следует отдавать нимесулиду (препарату Нимесил), который отличается высокой эффективностью, а также безопасностью в отношении риска развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек.*

**Ключевые слова:** подагра, коморбидные состояния, симптом-модифицирующая терапия, уратснижающая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, Нимесил

## Введение

Подагра – хроническое заболевание, связанное с нарушением мочекишечного обмена, вследствие чего в крови повышается уровень мочевой кислоты (МК), а в тканях откладываются кристаллы натриевой соли (ураты), что проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов (тофусов) [1]. В Российской Федерации подагрой страдает 0,3% взрослого населения [2–4]. Значительно чаще встречается бессимптомная гиперурикемия – повышенный уровень МК в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках [5].

В настоящее время выделяют немодифицируемые и модифицируемые факторы риска развития подагры. Первые представлены генетическими факторами. Прежде всего речь идет о наличии нескольких уратных транспортеров, которые обеспечивают реабсорбцию МК в почках, таких

как URAT-1, SLC-2A9, GLUT-9, OAT-4. Определенную роль, но в меньшей степени, играют транспортеры, которые связаны с экскрецией МК (ABCG2) [6–8]. К модифицируемым факторам риска относят особенности питания, образа жизни, употребление алкогольных напитков и некоторых лекарственных препаратов (тиазидные и петлевые диуретики, ацетилсалициловая кислота в низких дозах, цитостатики).

К повышению уровня МК могут приводить и некоторые патологические состояния, такие как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, псориаз и миелопролиферативные заболевания.

Установлено также, что мужчины чаще страдают подагрой, чем женщины, по крайней мере до наступления менопаузы. Это объясняется тем, что эстрогены способны увеличивать экскрецию МК [9].



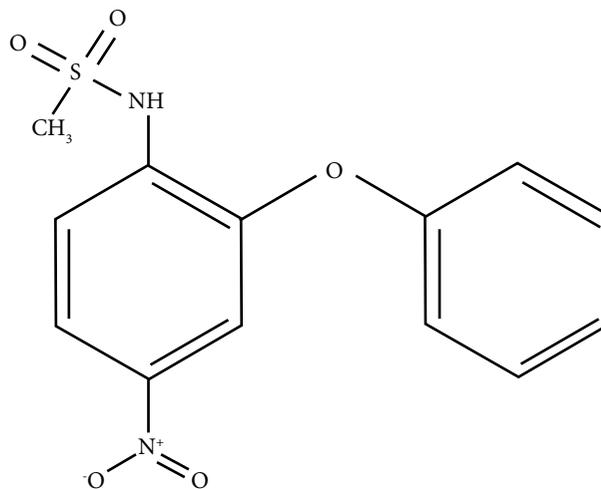
Несмотря на знание механизмов и провоцирующих факторов развития подагры, ее терапия не всегда бывает успешной. Значительную проблему представляет высокая частота коморбидных состояний, прежде всего связанных с нарушением работы сердечно-сосудистой системы и почек [10–19]. Концентрация МК в крови коррелирует со степенью абдоминального ожирения, триглицеридемией, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском тромботических осложнений, что необходимо учитывать при выборе медикаментозной терапии у пациентов с подагрой [20–24].

### Современная стратегия лечения

Современная стратегия терапии подагры представлена в рекомендациях Ассоциации ревматологов России 2017 г. [25], Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2016–2018 гг. [26], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2020 г. [27]. Так, пациенты должны быть проинформированы о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, принципах купирования острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК менее 360 мкмоль/л. Каждый больной должен получать рекомендации относительно образа жизни, то есть о снижении массы тела при необходимости, отказе от употребления алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, об исключении переизбытка, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов, о важности регулярных физических нагрузок. Необходимо также обследование для выявления коморбидных заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, включая хроническую болезнь почек, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа и курение, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения. Лечение состоит из купирования острого приступа подагрического артрита, а также профилактики повторных обострений суставного синдрома и влияния на внесуставные проявления (подагрические тендиниты, подагрическая нефропатия и др.) в межприступный период. Лечебное питание предполагает исключение из рациона продуктов, содержащих большое количество пуринов, ограничение соли и жира. Суммарное содержание белка должно находиться в пределах нормы, однако необходимо снижение количества животных белков. Для усиления выведения из организма уратов показаны щелочные минеральные воды и цитрусовые. Общее количество потребляемой свободной жидкости увеличивается до 2,5 л/сут, если, конечно, нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. Не рекомендуется полное голодание, так как оно уже в первые дни приводит к урикемии.

### Дозы и кратность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при подагрическом артрите

Препарат	Доза, мг	Длительность действия, ч	Максимальная суточная доза, мг
Диклофенак	50–100	8–12	150
Ибупрофен	200–400	6–8	2400
Кетопрофен	50–100	6–12	200
Кеторолак	10–30	4–6	90
Декскетопрофен	25	8	75
Напроксен	250–1000	12	1250
Нимесулид	100	12	200
Эторикоксиб	60–90–120	24	120



Химическая структура нимесулида

Целями уратснижающей терапии являются достижение уровня МК менее 360 мкмоль/л, уменьшение очагов накопления уратов и объема (размеров) тофусов, частоты приступов подагры.

В качестве первой линии терапии для купирования острой подагрической атаки признаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или колхицин. При применении НПВП в полных терапевтических дозах их сочетают с гастропротективными препаратами (таблица).

### Симптом-модифицирующая терапия

Доказаны высокая эффективность нимесулида (Нимесил®) в купировании острого и хронического подагрического воспаления, а также относительная безопасность двух- и трехнедельных курсов.

Нимесулид относится к производным сульфаниламида и преимущественно ингибирует циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2) (рисунок).

Основной механизм действия нимесулида (препарата Нимесил®) заключается в ингибировании синтеза простагландинов, при этом в зоне воспаления оно наиболее интенсивное.



Фармакокинетической особенностью нимесулида является быстрая абсорбция. Прием пищи, пол и возраст не оказывают значимого влияния на фармакокинетику препарата.

Нимесулид метаболизируется в печени изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. Около 50% его дозы выводится почками. Важно, что у лиц пожилого возраста фармакокинетический профиль препарата не изменяется при назначении как однократных, так и многократных (повторных) доз. Период полураспада нимесулида колеблется от 1,8 до 4,7 часа. Однако ингибирование ЦОГ-2 сохраняется в течение восьми часов, а в синовиальной жидкости – в течение 12 часов после недельного перорального приема в дозе 200 мг/сут [28].

Нимесил® может считаться препаратом выбора для купирования подагрического артрита, поскольку установлен его тропизм к подавлению активности ЦОГ-2 на нейтрофилах и макрофагах – ведущих клеточных популяциях при микрокристаллическом воспалении. Нимесил® оказывает опосредованное влияние на фактор активации тромбоцитов, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ингибирование фосфодиэстеразы 4, металлопротеиназы, ферментов, играющих одну из главных ролей в механизмах острого воспаления, связанных с активацией нейтрофилов и фагоцитов. Таким образом, использование нимесулида при подагрическом артрите является патогенетически обоснованным [29].

Кроме того, Нимесил® продемонстрировал хорошую переносимость при наличии патологии желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензии, сахарного диабета и ожирения. Известно, что из-за отрицательного влияния НПВП на слизистую оболочку разных отделов желудочно-кишечного тракта, развития серьезных гепатотоксических и нефротоксических реакций, а также поражения сердечно-сосудистой системы создаются определенные трудности при подборе адекватной противовоспалительной терапии у пациентов старших возрастных групп.

В клинических исследованиях доказан хороший профиль гастроинтестинальной толерантности нимесулида [30].

К преимуществам нимесулида следует отнести максимально быстрое начало действия. Уже через 30 минут после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови (не менее 25% от максимальной) и, следовательно, нарастает его терапевтический эффект. Обезболивающее и противовоспалительное действие нимесулида полностью реализуется через один – три часа после применения.

Нимесулид также обладает хорошим профилем безопасности. При этом он не только не уступает, а зачастую даже превосходит по этому показателю многие другие НПВП. Сообщения и результаты исследований последних лет в отношении разных аспектов безопасности нимесулида позволили членам международной консенсусной группы (Вена, 4 ноября 2014 г.) сделать вывод о том, что при правильном использовании данный препарат эффективен в купировании острой боли

из-за быстрого начала действия и обладает оптимальным соотношением «польза – риск» [31].

Известно, что помимо ЦОГ-2-зависимого анальгетического эффекта некоторые НПВП оказывают влияние на синтез и активность других нейроактивных веществ, играющих определенную роль в восприятии болевого раздражения центральной нервной системой (ЦОГ-независимый эффект) [32]. У препарата Нимесил® ЦОГ-независимая модуляция болевого восприятия вносит значительный вклад в анальгетический эффект. Нимесил® помимо ЦОГ-2 подавляет синтез свободных радикалов, протеолитических энзимов, цитокинов и гистамина. Влияние препарата на цитокины считается уникальным и объясняет быстроту и силу анальгетического эффекта. Продолжительность действия 12 часов способствует устойчивому блокированию первичного источника боли, что нивелирует риск ее хронизации. Стандартный режим применения нимесулида (препарата Нимесил®) – 100 мг/сут в два приема.

В России терапевтический потенциал и безопасность нимесулида изучаются на протяжении последних 20 лет. Кроме того, сделан обзор отечественных клинических исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность данного препарата [33]. В нашей стране проведено 21 испытание нимесулида, который назначали в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от семи дней до 12 месяцев, с участием 1590 больных. Помимо пациентов с ревматическими заболеваниями в исследования включали лиц с острыми травмами, а также перенесших стоматологические операции и страдавших урологической патологией. Для активного контроля были выбраны лица, которые получали другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат Артрофоон (n = 526) [34]. Установлено, что нимесулид не уступал препаратам сравнения или превосходил их. При этом значимое улучшение отмечалось у 40–90% больных. Безопасность нимесулида также оказалась более высокой. Так, терапия препаратом существенно реже ассоциировалась с образованием язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, повышением артериального давления, а также уровня аланинаминотрансферазы. При использовании нимесулида реже возникала потребность в прерывании терапии [11].

Согласно результатам статистического анализа, относительный риск инфаркта миокарда для нимесулида составил 1,69. Это значение приближалось к соответствующим показателям для мелоксикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП.

При использовании нимесулида динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечалась с той же частотой, что и при приеме других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 15 дней) повышались уровни аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в два раза и более наблюдалось лишь у 0,4% больных и не более чем у 1,5% при длительном многомесячном лечении [35].



Эффект колхицина обусловлен уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией рН тканевой жидкости и ограничением кристаллизации МК. Колхицин назначается по следующим схемам:

- 0,5 мг каждый час до купирования артрита или достижения максимально допустимой дозы (6 мг);
- 1,0 мг через каждые три часа до достижения максимально допустимой дозы (8 мг);
- в первый день по 1 мг три раза после еды, во второй день по 1 мг утром и вечером, в последующем по 1 мг/сут.

Для предупреждения повторных суставных атак, особенно в первые месяцы после начала приема уратснижающих препаратов, целесообразно назначение колхицина в дозе 1–2 мг/сут, поддерживающая доза – 0,5–1,0 мг/сут. Абсолютным противопоказанием для назначения колхицина считается сочетание почечной и печеночной недостаточности.

В случае неэффективности или наличия противопоказаний к применению НПВП и колхицина используют глюкокортикоиды. Назначают преднизолон перорально в дозе 0,5 мг/кг в первый день с последующим снижением дозы по 5 мг через день, либо дексаметазон внутримышечно в дозе 8 мг (при необходимости введение повторяют через 24–48 часов), либо Дипроспан® периартикулярно, при этом доза зависит от размера сустава. В случае высокой активности и при полиартикулярном варианте подагры применяется метилпреднизолон внутривенно капельно в дозе 250–500 мг (при необходимости введение повторяют через 24 часа). У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и глюкокортикоидов (перорально и периартикулярно) для купирования приступов следует рассмотреть возможность использования ингибиторов интерлейкина 1, в частности канакинумаба подкожно в дозе 150 мг [36].

#### Уратснижающая терапия

Согласно рекомендациям EULAR 2016 г., показаниями к началу уратснижающей терапии являются повторяющиеся приступы подагрического артрита (не менее двух в год), наличие тофусов, уратная артропатия и/или наличие камней в почках, молодой возраст пациентов в сочетании с показателями МК в сыворотке крови более 8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или наличием сопутствующих заболеваний (хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность) [37].

Препаратом первого выбора является аллопуринол. Терапию необходимо начинать с низких доз – 100 мг/сут. Дозу увеличивают на 100 мг через каждые две – четыре недели для достижения уровня МК 360 мкмоль/л. Длительность такой терапии составляет шесть месяцев. Противопоказаниями к применению аллопуринола являются выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией).

Согласно рекомендациям EULAR и ACR, у пациентов с неконтролируемой гиперурикемией на фоне терапевтических доз аллопуринола или противопоказаниями к его назначению необходимо использовать фебуксостат [38].

Фебуксостат – непуринный селективный ингибитор ксантиноксидазы, который оказывает минимальное воздействие на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен. Данный препарат метаболизируется исключительно в печени.

Первоначальная доза фебуксостата составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца концентрация МК в крови не снижается менее 360 мкмоль/л, дозу препарата увеличивают до 120 мг/сут.

Применение фебуксостата не зависит от приема пищи. Фебуксостат противопоказан при индивидуальной непереносимости, а также при хронической сердечной недостаточности. С особой осторожностью его следует использовать при развитии гиперурикемии на фоне химиотерапии. Терапевтический эффект фебуксостата достигается через четыре-пять недель применения, а полное исчезновение симптомов – через три-четыре месяца. Важно отметить, что в случае поражения почек прием фебуксостата не приводит к прогрессированию хронической болезни почек. При этом при применении аллопуринола доза титруется в зависимости от функции почек.

Необходимо отметить, что 80 мг фебуксостата соответствуют 300 мг аллопуринола.

В соответствии с рекомендациями экспертов ACR, решение о выборе препарата (аллопуринол или фебуксостат) должно приниматься в каждом конкретном случае индивидуально.

Показаниями для назначения урикозурических препаратов служат гипоксcretорный тип подагры в отсутствие подагрической нефропатии, смешанный тип подагры при суточной экскреции МК менее 450 мг, непереносимость аллопуринола [39].

К урикозурическим препаратам относятся пробенецид (0,5 г до четырех таблеток в день), сульфинпирозон (Антуран) (0,1 г, не более 0,6 г в день), этамид (0,7 г три-четыре раза в день), бензбромарон (Дезурик) (0,08–0,10 г/сут, до 0,6 г).

Среди комбинированных препаратов следует выделить Алломарон, содержащий в одной таблетке 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона. Перспективными представляются новые урикозуриетики, точкой приложения которых являются уратные транспортеры, транспортные белки, участвующие в реабсорбции МК в почках, – лезинурад и веринурад. Лезинурад ингибирует функцию двух апикальных транспортеров, ответственных за реабсорбцию МК, – переносчика МК 1 (URAT-1) и органического анион-транспортера 4 (OAT-4). URAT-1 отвечает за большую часть канальцевой реабсорбции МК. OAT-4 представляет собой переносчик МК, связанный с развитием почечной гиперурикемии. Лезинурад принимают по 200 мг/сут утром с пищей и водой.

Пациентам с кристалл-верифицированной тяжелой изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых целевой сывороточный уровень МК не может быть достигнут при применении



любых других доступных препаратов в максимальной дозе (включая их комбинации), показана пеглотиказа. Пеглотиказа – препарат пегилированной уриказы, продуцируемый генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и катализирующий окисление МК в аллантин.

## Терапия коморбидных состояний

Терапия коморбидных состояний при подагре включает коррекцию гиперлипидемии, артериальной гипертензии, гипергликемии, ожирения и отказ от курения.

Если возможно, петлевые или тиазидные диуретики заменяют на спиронолактоны.

При артериальной гипертензии рассматривают назначение лозартана и блокаторов кальциевых каналов, так как эти препараты обладают умеренным урикозурическим эффектом.

В случае гиперлипидемии предпочтение отдается статинам или фенофибрату. Отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты для пациентов, принимающих этот препарат по соответствующим показаниям, условно не рекомендована независимо от активности заболевания.

## Заключение

Достижь целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови позволяют обучение пациентов, коррекция коморбидных состояний и применение уратснижающей терапии. Из группы нестероидных противовоспалительных препаратов целесообразно назначение нимесулида (препарата Нимесил®), который обладает не только высокой эффективностью в отношении купирования боли и воспаления, но и безопасностью в отношении сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек. 🍷

## Литература

1. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-ното, 2021.
2. Smith E.U., Díaz-Torné C., Perez-Ruiz F, March L.M. Epidemiology of gout: an update. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010; 24 (6): 811–827.
3. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11 (11): 649–662.
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–39.
5. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (6): 991–999.
6. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
7. Chang H.Y., Tung C.W., Lee P.H., et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. *Am. J. Med. Sci.* 2010; 339 (6): 509–515.
8. Grassi D., Desideri G., Di Giacomantonio A.V., et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2014; 21 (4): 235–242.
9. Huang H., Huang B., Li Y., et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16 (1): 15–24.
10. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010; 62 (2): 170–180.
11. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417 734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J. Intern. Med.* 2009; 266 (6): 558–570.
12. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (7): 885–892.
13. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013; 106 (7): 647–658.
14. Lv Q., Meng X.F., He F.F., et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56864.
15. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1972; 54 (2): 357–372.
16. Vazquez-Mellado J., Garcia C.G., Vazquez S.G., et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J. Clin. Rheumatol.* 2004; 10 (3): 105–109.
17. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J. Clin. Invest.* 1991; 87 (4): 1375–1381.
18. Matsukawa A., Yoshimura T., Maeda T., et al. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab. Invest.* 1998; 78 (5): 559–569.
19. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic followup study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2000; 283 (18): 2404–2410.
20. Hoiegggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E., et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004; 65 (3): 1041–1049.



21. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C., et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 283 (5): F1105–F1110.
22. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 282 (6): F991–F997.
23. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 511 // [https://www.researchgate.net/publication/236883919\\_Effect\\_of\\_local\\_hyperuricaemia\\_on\\_endothelial\\_function\\_in\\_the\\_human\\_forearm\\_vascular\\_bed](https://www.researchgate.net/publication/236883919_Effect_of_local_hyperuricaemia_on_endothelial_function_in_the_human_forearm_vascular_bed).
24. Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am. J. Med.* 2005; 118 (8): 816–826.
25. Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (1): 29–42.
26. Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (1): 31–38.
27. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (6): 744–760.
28. Умурова Н.М., Мухаммедова Х.Х. Сравнительная эффективность нимесулида и диклофенака натрия при подагре. *Современные проблемы ревматологии*. 2012; 4: 173–175.
29. Елисеев М.С., Желябина О.В. Применение нимесулида в лечении подагры. *Медицинский совет*. 2017; 17: 102–104.
30. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17 (7): 40–46.
31. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. СПб., 2017.
32. Ковальчук В.В., Ефимов М.А. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости кратких курсов терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении пациентов с дорсалгиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (1): 55–58.
33. Тимофеев А.А., Максимча С.В. Применение препарата «Нимесил» при лечении острых артритов височно-нижнечелюстных суставов. *Современная стоматология*. 2012; 4 (63): 90–93.
34. Качалина О.В. Лечение дисменореи и предменструального синдрома в амбулаторных условиях – современные возможности. *Трудный пациент*. 2015; 13 (1–2): 12–18.
35. Портнягина Е.В., Федорова А.С., Раднаев Г.Г., Охремчук Л.В. Клинический опыт применения нимесила и дексалгина у больных с вертеброгенными заболеваниями. *Современные проблемы ревматологии*. 2005; 2: 211–215.
36. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 58.
37. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Петрова М.С., Башкинов Р.А. Патогенетическая терапия подагры у коморбидных пациентов: преимущество фебуксостата. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (38): 16–23.
38. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С. и др. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17 (7): 32–38.
39. Sivera F., Andres M., Carmona L., et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (2): 328–335.

### Modern Gout Treatment Strategy: Focus on Symptom-Modifying and Urate-Lowering Drugs

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof., V.I. Mazurov, Academician of the RASci., MD, PhD, Prof., M.S. Petrova, PhD, R.A. Bashkinov

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*

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

*The relevance of the problem of effective treatment of gout in a wide clinical practice is considered. It has been established that patients with gout develop atherosclerosis, arterial hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease earlier, which undoubtedly shortens life expectancy. The possibilities of modern symptom-modifying and urate-reducing therapy of gout are also presented. Of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs, preference should be given to nimesulide (the drug Nimesil), which is highly effective and safe in relation to the risk of serious complications from the cardiovascular system, gastrointestinal tract and kidneys.*

**Keywords:** *gout, comorbid conditions, symptommodifying therapy, urate-lowering therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Nimesil*



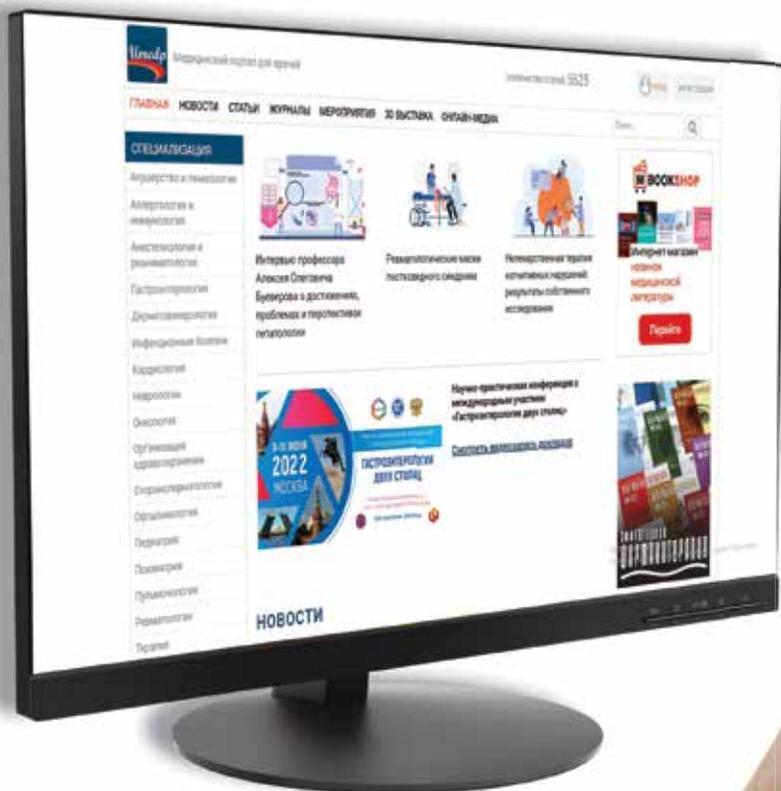
# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>

<https://www.youtube.com/umedportal>



# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

**NOP2030.RU**

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018–2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам – онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



## Преимущества



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



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



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



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



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



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



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

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников

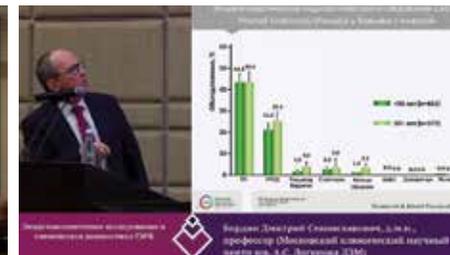


Изображения в 2 окна  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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

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





Министерство здравоохранения РФ  
Федеральное медико-биологическое агентство  
Союз реабилитологов России



# РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

## ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

16–17 декабря 2024 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Европы, д. 2, гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:  
[frmcongress.ru](http://frmcongress.ru)

Информационная поддержка:



Технический организатор:  
ООО «МЦРК»

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

# ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» 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](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно

