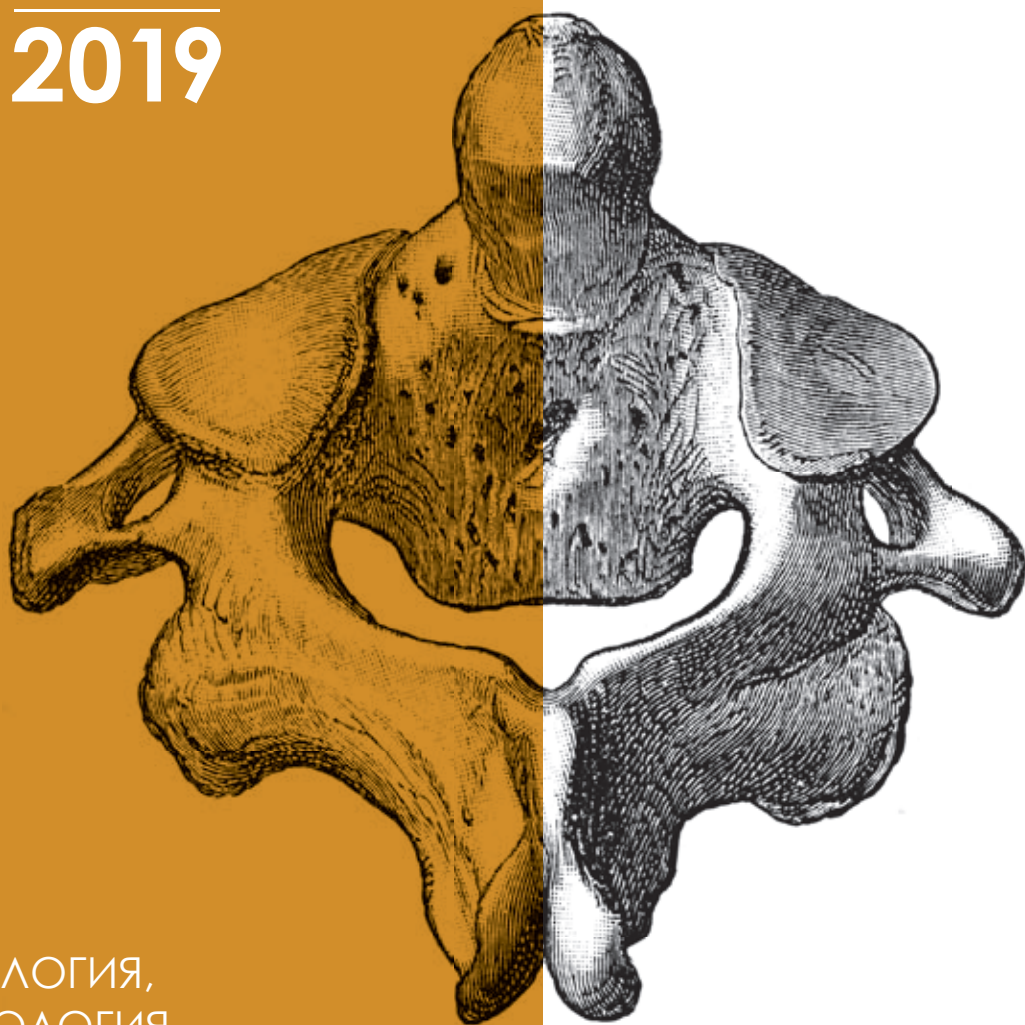


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **8** **ТОМ 15**
2019



РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ №2

Эффективность
комбинированного
применения препаратов
глюкозамина сульфата
кристаллического
при остеоартрите
коленного сустава

10

Терапевтический
потенциал
нимесулида

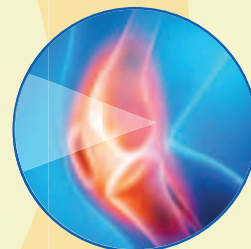
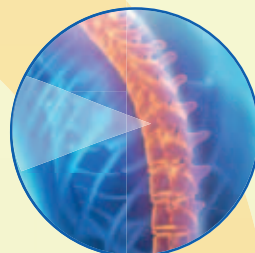
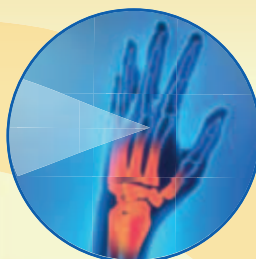
18

Место таргетных
препаратов
в алгоритмах лечения
псориатического
артрита

42

umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



- ✦ Гранулированная форма – более быстрый результат^{1,2*}
- ✦ Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- ✦ Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}
- ✦ Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶

1. Alessandrini A, Ballarín E, Bastianon A, Migliauca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177–82.

2. K.D. Rainsford, Inflammopharmacology 14 (2006):120-137

3. Bianchi M, Brogini M., Drugs 2003, 63 Suppl. 1:37-46

4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)

6. Castellague J., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль 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 рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь по 1 пакетику (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Нимесил® П N011439/01-070515

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

RU_NIM-10-2017-v1-press. Одобрено 09.11.2017. Срок использования до 09.11.2019

Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 8.
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)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 8.
Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, И.А. БОРИСОВ,
Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, А.В. КАЛИНИН,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROEVA, 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. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, 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. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophtalmology

O.A. KISELYOVA

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

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

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

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

Print run of 8000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

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

Содержание

Люди. События. Даты

- И.С. ДЫДЫКИНА:
«Современная ревматология – это та область медицины, в которой сосредоточены самые передовые технологии молекулярной диагностики и лечения заболеваний» 6

Клинические исследования

- Ю.В. АВЕРКИЕВА, Т.А. РАСКИНА, И.А. ШАФИЕВА, Н.С. БЕЛОУСОВА, С.А. ПОЛЯКОВА, П.А. СОБОЛЕВА, Г.И. МАЛКОВА, Л.Е. МАКСИМЕНКО, С.В. МАШЧЕНКО, Е.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, Е.А. КЛИНЫШКОВ, Н.В. КОНШУ
Оценка эффективности комбинированной терапии препаратом глюкозамина сульфата кристаллического (ДОНА) у пациентов с остеоартритом коленного сустава 10

Клиническая эффективность

- Г.И. ГРИДНЕВА
Нимесулид: разнообразие терапевтических перспектив 18
- И.С. ДЫДЫКИНА, П.С. КОВАЛЕНКО, А.В. НАУМОВ, Е.Г. ЗОТКИН
Возможности комплексных биорегуляторных препаратов в лечении заболеваний костно-мышечной системы 24

Лекции для врачей

- М.С. ЕЛИСЕЕВ, М.Е. ЕЛИСЕЕВА
Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний 32
- Т.В. КОРОТАЕВА, Ю.Л. КОРСАКОВА
Псориатический артрит: фокус на таргетную терапию 42
- Б.С. БЕЛОВ, Г.М. ТАРАСОВА
Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях 52

Contents

People. Events. Dates

- I.S. DYDYKINA:
‘Modern Rheumatology is the Branch of Medicine Collected the Most Advanced Technologies for Molecular Diagnosis and Treatment of Diseases’

Clinical Studies

- Yu.V. AVERKIYEVA, T.A. RASKINA, I.A. SHAFIYEVA, N.S. BELOUSOVA, S.A. POLYAKOVA, P.A. SOBOLEVA, G.I. MALKOVA, L.Ye. MAKSIMENKO, S.V. MASHCHENKO, Ye.V. DOBROVOLSKAYA, Ye.A. KLINYSHKOV, N.V. KONSHU
Evaluation of the Combination Therapy Effectiveness with Glucosamine Crystalline Sulfate (DONA) in Patients with Knee Osteoarthritis

Clinical Efficacy

- G.I. GRIDNEVA
Nimesulide: a Variety of Therapeutic Perspectives
- I.S. DYDYKINA, P.S. KOVALENKO, A.V. NAUMOV, Ye.G. ZOTKIN
Possibilities of Complex Bioregulatory Drugs in the Treatment of the Musculoskeletal System Diseases

Clinical Lectures

- M.S. YELISEYEV, M.Ye. YELISEYEVA
Modern Aspects of Pathogenesis and Correction of Hyperuricemia and Associated Conditions
- T.V. KOROTAYEVA, Yu.L. KORSAKOVA
Psoriatic Arthritis: Focus on Targeted Therapy
- B.S. BELOV, G.M. TARASOVA
Antibacterial Therapy and Prevention of Infectious Endocarditis in Contemporary Conditions



ЕВРАЗИЙСКИЙ
ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ
ФОРУМ
EURASIAN
ORTHOPEDIC
FORUM

28–29 ИЮНЯ 2019

Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

eoforum.ru

7 ПРИЧИН ПОСЕТИТЬ ЕВРАЗИЙСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ФОРУМ

1. Более 5000 участников из 80 стран Азии, Европы, Африки, Северной и Южной Америки. Мероприятие посетят врачи, ученые, представители госведомств, производители и дистрибьюторы лекарств и медицинских изделий
2. Научная программа включает дискуссии по 17 секциям, а также ряд мероприятий, таких как II BRICS-SPINE Summit и симпозиум BIOBRIDGE Russia
3. В рамках форума организуется обширная выставка медицинских изделий и оборудования на 3200 м²
4. Деловая программа включает 9 дискуссионных мероприятий, выездное совместное заседание РСПП и ТПП РФ
5. Зона нетворкинга, электронная платформа для поиска потенциальных партнеров
6. Инициативу проведения форума поддержали Министерство здравоохранения РФ, Министерство промышленности и торговли РФ, Министерство труда и социальной защиты РФ, Совет Федерации, Государственная Дума, Торгово-промышленная палата, Российский союз промышленников и предпринимателей, Федеральное медико-биологическое агентство России и Департамент здравоохранения города Москвы
7. Стоимость участия – 2500 р., для клинических ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений – 1000 р.

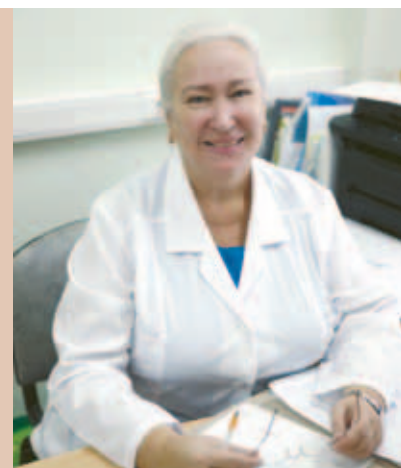


Реклама



И.С. ДЫДЫКИНА: «Современная ревматология – это та область медицины, в которой сосредоточены самые передовые технологии молекулярной диагностики и лечения заболеваний»

Согласно последним данным, распространенность болезней костно-мышечной системы превысила таковую патологий сердечно-сосудистой системы. При этом болезни костно-мышечной системы преимущественно представлены неспецифической болью в спине, остеоартрозом и разными патологиями околосуставных мягких тканей. О факторах риска их развития, общих и отличительных чертах, основных подходах к терапии и инновациях в области диагностики, а также лечения рассказывает ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», к.м.н. Ирина Степановна ДЫДЫКИНА.



– Какова распространенность болезней костно-мышечной системы в нашей стране?

– По данным Росстата, в 2014 г. распространенность болезней костно-мышечной системы превысила распространенность сердечно-сосудистых заболеваний. При этом в структуре болезней костно-мышечной системы преобладают неспецифическая боль в спине, остеоартроз, а также патологии околосуставных мягких тканей – тендиниты, бурситы, теносиновиты, миалгии разной локализации. Анализ заболеваемости взрослого населения России за 2015–2016 гг. показал, что общее число больных достигло 16,6 млн, в том числе 4 285 464 с диагнозом «остеоартроз», что составило 3646,3 случая на 100 тыс. На первичную заболеваемость приходится 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения. В России остеоартроз занимает девятое место среди причин снижения качества жизни. Больше половины таких больных старше трудоспособного возраста. Однако большинст-

во исследователей отмечают, что в последние годы болезнь помолодела. Так, в настоящее время клинические и рентгенологические признаки остеоартроза отмечаются у лиц в возрасте 30–40 лет и даже моложе. Согласно данным эпидемиологических исследований российских ученых, остеоартрозом коленного и/или тазобедренного суставов страдает 13% населения старше 18 лет. Поэтому считают, что данные официальной статистики не в полной мере отражают истинную заболеваемость.

Прогнозы экспертов в отношении болезней костно-мышечной системы неутешительные. Предполагают, что к 2050 г. во всех возрастных группах произойдет увеличение числа пациентов в два-три раза.

– Существуют ли особенности распределения нозологий в мужской и женской популяции?

– Различия между нозологическими формами, безусловно, существуют. Так, анкилозирующий спон-

дилит (болезнь Бехтерева) чаще встречается у молодых мужчин, а системная красная волчанка – у женщин. Соотношение пациентов мужского и женского пола, страдающих ревматоидным артритом, составляет примерно 1:9.

– С какими факторами риска ассоциируется развитие болезней костно-мышечной системы?

– Обсуждая факторы риска возникновения и прогрессирования болезней костно-мышечной системы, в первую очередь следует отметить роль системных факторов, таких как возраст, пол, расовые и национальные особенности, гормональный статус, генетическая обусловленность, питание (в частности, недостаток потребления макро- и микроэлементов, витаминов, белков), коморбидные состояния. К локальным факторам, на которые в настоящее время стали обращать больше внимания, относятся предшествующие повреждения и травмы, слабость связочного аппарата, неправильная ось сус-



Актуальное интервью

тава, гипермобильность, врожденная дисплазия. Однако их негативных последствий можно избежать при своевременном назначении лечебно-профилактических мероприятий.

– Каковы особенности течения наиболее распространенных ревматических заболеваний – остеоартроза, спондилоартрита, ревматоидного артрита, подагры?

– Для большинства болезней костно-мышечной системы характерно возникновение острой или хронической боли в суставах, а также периартикулярных мягких тканях. Течение болезней костно-мышечной системы сопровождается функциональными нарушениями, ограничением самообслуживания, нарушением сна, снижением качества жизни, возникновением тревоги, депрессии, обострением коморбидных состояний, что приводит к снижению трудоспособности и инвалидизации.

– Можно ли утверждать, что болезни костно-мышечной системы представляют собой бремя не только для пациентов, но и для страны?

– Да, несомненно. Затраты на лечебные и реабилитационные мероприятия чрезвычайно велики. Поэтому они являются социально-экономическим бременем для экономики любой страны, в том числе России. Так, в США финансовые потери из-за лечения хронической боли составляют 240 млрд долл. в год, 75% из них – выплаты по инвалидности.

– Каковы диагностические критерии таких заболеваний?

– Принципиальное значение для диагностики и дифференциальной диагностики имеет вовлечение в патологический процесс суставов (крупных, средних, мелких), симметрично или асимметрично расположенных, нижних или верхних конечностей и многое другое.

– На чем должен основываться выбор терапии?

– Выбор лечения предполагает учет факторов риска развития заболевания, возраста пациента, спектра коморбидных состояний, локализации и степени выраженности изменений в суставе (суставах), фенотипа патологии, анализ доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать. Всем пациентам обязательна ортопедическая коррекция (использование наколенников, реклинаторов, фиксаторов для суставов и др.).

Терапия прежде всего должна быть направлена на уменьшение боли и улучшение функционального состояния.

Как известно, прием анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов сопровождается развитием серьезных неблагоприятных реакций, особенно у пациентов пожилого возраста.

Назначение анальгетиков, в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов, ограничено или противопоказано пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений (неконтролируемая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, прием пероральных антикоагулянтов, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза), с хронической болезнью почек, язвой желудка или желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, бронхальной астмой и др. Указанной категории больных должны быть назначены локальные средства и/или препараты с центральным механизмом действия.

При назначении и длительном применении НПВП необходим строжайший контроль состояния. Важно отслеживать уровень печеночных ферментов, креатинина и мочевины в сыворотке крови, а также других показателей крови и мочи.

По достижении эффекта или возникновения неблагоприятных реакций показана своевременная отмена препаратов.

Необходимо отметить, что в 2014 г. эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis – ESCEO) предложили единый алгоритм лечения остеоартроза, который успешно внедрен в России. Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать принципы лечения (исходя из анализа доказательной базы), определять приоритетность мероприятий (в зависимости от клинических проявлений заболевания), эффективность проводимой терапии с учетом коморбидности.

Данный алгоритм поможет не только ревматологам, но и врачам других специальностей ориентироваться в многочисленных методах лечения остеоартроза и выбирать адекватную терапию на разных стадиях заболевания.

– Сегодня остеопороз рассматривается не только как самостоятельное заболевание, но и как осложнение большинства ревматических патологий, в том числе ревматоидного артрита. Каков механизм развития вторичного остеопороза?

– Действительно, ревматоидный артрит относится к заболеваниям, ассоциированным с возникновением и прогрессированием остеопороза. Хроническое аутоиммунное воспаление при ревматоидном артрите индуцирует патологические изменения в костной ткани. Одним из наиболее ранних рентгенологических признаков патологии является периартикулярный остеопороз, возникающий вследствие активации и избыточной продукции остеокластов. Гиперостеокластогенез и ингибирование костеобразования при ревматоидном артрите – резуль-

Ревматология



Актуальное интервью

тат активации Т-лимфоцитов и выработки провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкинов 1 и 6, а также фактора некроза опухоли α . Это приводит к разобщенности процессов костного формирования и резорбции, усилению остеокластогенеза, локальной и генерализованной потере костной ткани, которая сопровождается снижением минеральной плотности кости, изменением ее качества, микроархитектоники, возникновением вторичного остеопороза и переломов костей скелета. Длительное (более трех месяцев) использование глюкокортикостероидов для подавления аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите вносит дополнительный вклад в нарушение ремоделирования кости и снижение ее качества. Начальная фаза потери костной ткани связана с повышением активности остеокластов и увеличением костной резорбции, последующая – с подавлением активности остеобластов и уменьшением костеобразования. Непрямое влияние глюкокортикостероидов на кость заключается в снижении абсор-

бции кальция в кишечнике, повышении его экскреции с мочой, гипогонадизме и др.

Необходимо отметить, что в настоящее время существуют как отечественные, так и зарубежные алгоритмы ведения больных с вторичным, в том числе индуцированным глюкокортикостероидами, остеопорозом. Данные алгоритмы широко представлены в средствах массовой информации, на сайтах Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, Ассоциации ревматологов России, Российской ассоциации остеопороза и др.

– Какие инновации в области диагностики и лечения ревматических заболеваний заслуживают особого внимания?

– Прежде всего это расширение спектра высокоэффективных современных препаратов для лечения системных заболеваний соединительной ткани, изменение принципов применения метотрексата (основной препарат для лечения ревматоидного артрита). Речь,

в частности, идет о быстрой эскалации дозы для достижения эффекта.

Использование в последние 10–15 лет генно-инженерных биологических препаратов (антитела к фактору некроза опухоли, интерлейкину 6 и целому ряду провоспалительных цитокинов или их рецепторов) позволило не только улучшить прогноз ранее неизлечимых больных, но и разработать новую терапевтическую стратегию – лечение до достижения цели, добиться ремиссии у большинства пациентов.

В настоящее время генно-инженерные биологические препараты применяются при лечении остеопороза. В ближайшем будущем они могут пополнить арсенал средств для лечения остеоартроза. Кроме того, разработаны строгие диагностические критерии и эффективные лечебные мероприятия для ряда аутоиммунных и иммуновоспалительных болезней.

Сегодня по праву можно сказать, что современная ревматология – это та область медицины, в которой сосредоточены самые передовые технологии молекулярной диагностики и лечения заболеваний. ☺



МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

• Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
• Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
• Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов
для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

 Реклама



¹ Кемеровский
государственный
медицинский
университет

² Самарский
государственный
медицинский
университет

³ Кемеровский
областной
клинический
противотуберкулезный
диспансер

⁴ ООО «Медицинская
практика», Кемерово

⁵ Кемеровская
городская клиническая
больница № 2

⁶ Омский клинический
диагностический
центр

⁷ Клинический
кардиологический
диспансер, Омск

⁸ Омский
государственный
медицинский
университет

Оценка эффективности комбинированной терапии препаратом глюкозамина сульфата кристаллического (ДОНА) у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Ю.В. Аверкиева, к.м.н.¹, Т.А. Раскина, д.м.н., проф.¹,
И.А. Шафиева, к.м.н.², Н.С. Белоусова³, С.А. Полякова, к.м.н.⁴,
П.А. Соболева⁴, Г.И. Малкова⁴, Л.Е. Максименко⁵, С.В. Мащенко⁴,
Е.В. Добровольская⁶, Е.А. Клинышков⁷, Н.В. Коншу, к.м.н.⁸

Адрес для переписки: Татьяна Алексеевна Раскина, rassib@mail.ru

Для цитирования: Аверкиева Ю.В., Раскина Т.А., Шафиева И.А. и др. Оценка эффективности комбинированной терапии препаратом глюкозамина сульфата кристаллического (ДОНА) у пациентов с остеоартритом коленного сустава // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-8-10-16

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость комбинированной терапии препаратом ДОНА (внутримышечные инъекции и пероральный прием) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава.

Материал и методы. В исследование включено 200 пациентов с ОА коленного сустава первой – третьей степени согласно классификации Kellgren – Lawrence.

Общая продолжительность исследования составила 146 дней (90 дней – период лечения, 56 дней – динамическое наблюдение). Все пациенты получали комбинированную терапию препаратом ДОНА.

Результаты. Через 90 дней от начала терапии отмечалось статистически значимое увеличение индекса здоровья – с $0,26 \pm 0,03$ до $0,52 \pm 0,03$ ($p \leq 0,01$). Изменение индекса здоровья на фоне проводившейся терапии соответствовало удовлетворительному терапевтическому эффекту ($\Delta EQ-5D - 0,26$).

Аналогичное соотношение сохранилось и через восемь недель после завершения терапии.

Кроме того, через 90 дней наблюдалось статистически достоверное улучшение суммарного индекса Лекена (с $12,4 \pm 0,4$ до $8,8 \pm 0,3$ балла, $p \leq 0,001$) и снижение боли (с $5,6 \pm 0,2$ до $4,2 \pm 0,2$ балла, $p \leq 0,01$). По остальным показателям (средняя дистанция ходьбы, функциональные нарушения) статистически значимых различий не получено ($3,2 \pm 0,1$ vs $2,4 \pm 0,2$, $p = 0,05$ и $3,6 \pm 0,3$ vs $2,2 \pm 0,1$, $p = 0,05$). Через восемь недель после окончания лечения показатели оставались стабильными.

На фоне проводившейся терапии нежелательных реакций зафиксировано не было.

Ключевые слова: остеоартрит, боль, воспаление, функциональная активность, симптом-модифицирующие препараты медленного действия, кристаллический глюкозамина сульфат



Введение

Остеoarтрит (ОА) – одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний, особенно среди лиц старшей возрастной группы.

В связи с увеличением продолжительности жизни населения заболеваемость ОА в XXI в. достигла масштабов эпидемии [1, 2]. По данным разных авторов, встречаемость ОА в популяции колеблется от 5 до 18%. Так, в США патология диагностирована у 20 млн взрослых, при этом рентгенологические признаки заболевания наблюдались практически у 70% лиц старше 65 лет. В Российской Федерации, согласно данным статистики, зарегистрировано 3 млн 700 тыс. больных. Первичная заболеваемость возросла более чем на 20%, что составляет 745 тыс. новых случаев ежегодно.

В последние годы сустав принято рассматривать не как анатомическую совокупность суставных поверхностей, хрящевых структур, суставной капсулы и связочного аппарата, а как единый орган с воспалительными, иммунными, метаболическими и функциональными составляющими [2]. В этой связи представления о патогенезе ОА претерпели значительные изменения. Если ранее патологию хряща считали следствием возрастных дегенеративных изменений и повышенной статико-динамической нагрузки на сустав, в настоящее время ключевая роль в развитии и прогрессировании ОА отводится воспалению и нарушению метаболизма хряща и субхондральной кости, что приводит к нарушению баланса между анаболическими и катаболическими процессами в последних с формированием хондрита, синовита и остеоита [3]. При этом делается акцент на том, что ОА – это группа патогенетически близких заболеваний, имеющих разную этиологию, факторы риска, клинические проявления, приводящих к прогрессирующей потере гиалинового хряща,

а также патологическому ремоделированию субхондральной кости [4].

Многообразие механизмов возникновения и течения заболевания позволяет обсуждать существование определенных фенотипических вариантов, отличающихся патофизиологическими процессами и клинической картиной. На сегодняшний день выделено семь фенотипов ОА: посттравматический, генетически детерминированный, метаболический, возраст-зависимый, эстроген-зависимый, кристаллический и болевой [2, 4]. Так, возраст-зависимый фенотип ОА обусловлен повреждением хондроцитов и внеклеточного матрикса, уменьшением толщины и плотности субхондральной кости, саркопенией и снижением репаративной способности хряща, жесткостью сухожилий, повышением нестабильности суставов с возрастом. Наличие генов, ассоциированных с развитием ОА, низкая костная масса и особенности формы скелета связаны с генетически детерминированным фенотипом заболевания. Необходимо отметить, что от определенных генов также зависят объем хряща и степень прогрессии ОА. Известно, что снижение уровня эстрогенов вследствие менопаузы обуславливает интенсивный костный обмен в субхондральной кости, снижение костной массы, уменьшение мышечной массы и ее силы, повреждение хондроцитов и экстрацеллюлярного матрикса. Дефицит эстрогенов способствует повышению нестабильности суставов и увеличению массы тела, а повышенная жировая масса в свою очередь ассоциируется с высоким уровнем адипокинов. Вследствие указанных изменений развивается эстроген-зависимый ОА. Возникновение и прогрессирование кристаллического ОА может быть связано с нарушениями врожденного иммунитета, а также кристаллиндуцированным воспалением.

Метаболический ОА развивается у пациентов с ожирением, атеросклерозом и другими метаболическими расстройствами. В большинстве случаев он отражает системные нарушения метаболизма. Одним из вариантов метаболического ОА является диабет-индуцированный ОА. Вследствие высокой глюкозотоксичности происходят накопление конечных продуктов гликирования и активация оксидативного потенциала на локальном уровне. Эти факторы обуславливают патологическое ремоделирование костной, суставной и синовиальной тканей, а также биохимические изменения, которые впоследствии приводят к клиническим проявлениям ОА [4].

Необходимо отметить, что при ОА значительно повышается риск развития коморбидных состояний. Как правило, у пациентов с ОА одновременно имеют место пять-шесть заболеваний. Так, U.T. Kadam и соавт., изучив данные общей практики в отношении пациентов старше 50 лет и сопоставив данные 11 375 больных с клиническими признаками ОА с данными 11 780 пациентов, не страдавших ОА, установили, что количество сопутствующих заболеваний существенно выше у пациентов с ОА. В основной группе преимущественно высокие (шесть и более болезней) и средние (четыре-пять болезней) показатели индекса болезни зафиксированы у 31 и 25% пациентов, в контрольной – у 21 и 22% соответственно [5].

Применение симптом-модифицирующих средств медленного действия является перспективным для долгосрочного контроля симптомов ОА. Установлено, что SYSADOA эффективны в отношении симптомов заболевания, а также обладают болезнью-модифицирующим потенциалом



Эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита, исходя из полученных в ходе клинических исследований данных, рекомендуют отличать кристаллический глюкозамина сульфат от других препаратов глюкозамина

В связи с многообразием клинико-фенотипических вариантов лечение ОА остается актуальной проблемой. Несомненно, оно должно быть комплексным. При выборе терапии следует учитывать локализацию и распространенность процесса, выраженность клинических проявлений, степень деструкции сустава, функциональной активности пациента, наличие коморбидных состояний [6].

В настоящее время при ОА применяют два класса препаратов: симптом-модифицирующие быстрого действия (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды внутрисуставно, трансдермальные терапевтические системы) и симптом-модифицирующие медленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis – SYSADOA) (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неомыляемые соединения авокадо, диацереин, препараты гиалуроновой кислоты). Первые уменьшают выраженность болевого синдрома и воспаления, вторые замедляют прогрессирование дегенеративных изменений в суставе [3]. Применение симптом-модифицирующих средств медленного действия является перспективным для долгосрочного контроля симптомов ОА. Установлено, что SYSADOA эффективны в отношении симптомов заболевания, а также обладают болезнью-модифицирующим потенциалом [4, 7]. Наиболее изучено действие глюкозамина сульфата (ГС), который

является классическим представителем семейства гликозаминогликанов.

В настоящее время существует несколько международных руководств по управлению ОА. Представленные в них рекомендации основаны на данных доказательной медицины. Тем не менее приходится констатировать, что между руководствами отсутствует согласованность подходов к применению разных методов лечения. Основная причина разногласий – гетерогенность лекарственных форм и маркировки препаратов в разных странах и регионах мира. В частности, существуют рецептурный запатентованный кристаллический ГС (компания Rottapharm/Meda), а также его генерики, безрецептурные препараты ГС и диетические добавки, содержащие соли глюкозамина гидрохлорида. Генерические препараты глюкозамина, безрецептурные лекарственные средства и диетические добавки существенно отличаются от кристаллического ГС. Речь прежде всего идет о различии в молекулярной структуре, фармакокинетических свойствах и схеме дозирования.

Эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита, исходя из полученных в ходе клинических исследований данных, рекомендуют отличать кристаллический ГС от других препаратов глюкозамина [7].

На данный момент времени накоплена обширная доказательная база в отношении симптом-модифицирующего действия кристаллического ГС [6, 8–11]. Его эффективность в отношении снижения экспрессии маркеров воспаления подтверждена результатами клинических исследований. Клинически это проявлялось уменьшением выраженности боли и улучшением функции суставов, рентгенологически – сужением суставной щели. Анализ трех основных подгрупп Кокрановского обзо-

ра, включавшего 16 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований глюкозамина сульфата, показал, что только кристаллический ГС достоверно превосходит плацебо по купированию боли, оцениваемой по индексу выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера и индексу Лекена [7, 8, 11]. Метаанализ двух долгосрочных клинических исследований, включавший 428 больных ОА с гиперхолестеринемией и гипергликемией, продемонстрировал отсутствие негативного влияния кристаллического ГС в дозе 1500 мг/сут на артериальное давление, уровень липидов и глюкозы в крови [12]. Широкое применение в клинической практике получил препарат ДОНА (кристаллический ГС). Он представлен в трех формах: раствор для внутримышечной инъекции, порошок для приготовления раствора и таблетки.

Целью данного исследования стала оценка эффективности и переносимости комбинированной терапии препаратом ДОНА (внутримышечные инъекции и пероральный прием) у пациентов с ОА коленного сустава.

Материал и методы

В исследование было включено 200 больных с ОА коленного сустава первой – третьей степени согласно классификации Kellgren – Lawrence. Диагноз был подтвержден результатами рентгенологического исследования. Критериями включения в исследование стали:

- ✓ пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет включительно;
- ✓ ОА коленного сустава первой – третьей степени с клинически выраженной симптоматикой (боль, нарушение функции);
- ✓ общее удовлетворительное самочувствие или отсутствие сопутствующей патологии/терапии, которая могла бы повлиять на интерпретацию результатов;
- ✓ отрицательный тест на беременность у женщин с сохра-



ненным репродуктивным потенциалом.

Критерии не включения:

- ✓ наличие любых реакций гиперчувствительности к препарату и его компонентам, аллергия на морепродукты (креветки, моллюски);
- ✓ тяжелая хроническая почечная недостаточность;
- ✓ фенилкетонурия;
- ✓ беременность или период лактации;
- ✓ женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующие адекватные методы контрацепции;
- ✓ нарушение сердечной проводимости и острая сердечная недостаточность, эпилептиформные судороги в анамнезе, тяжелые нарушения функции печени.

Критериями исключения больных из исследования служили нежелательные явления или серьезные нежелательные явления, развившиеся на фоне проводившегося лечения, значительные нарушения протокола, наступление беременности, потеря пациента из-под наблюдения, а также административные причины.

Общая длительность исследования составила 146 дней, из них 90 дней – период лечения, 56 дней динамического наблюдения.

Дизайн исследования предполагал три визита: первый – скрининг и начало терапии, второй – через 90 дней от начала терапии, третий – через восемь недель после завершения курса лечения. На всех этапах исследования проводилась оценка качества жизни и функционального статуса.

Все пациенты получали комбинированную (инъекционную и пероральную) терапию препаратом кристаллического ГС (ДОНА) по следующей схеме: внутримышечные инъекции в дозе 400 мг три раза в неделю в течение первых четырех недель, на третьей и четвертой неделе от начала терапии прием порошка в дозе 1500 мг/сут в дни, когда инъекции ДОНА не проводились, применение порошка продолжалось до окончания восьми недель терапии,

после чего пациентов переводили на прием таблеток по 750 мг два раза в день.

Для оценки качества жизни использовали Европейский опросник оценки качества жизни по пяти компонентам (European Quality of Life Questionnaire – EQ-5D). Данный опросник состоит из двух частей. Первая часть предназначена для определения состояния здоровья по пяти критериям: подвижность (передвижение в пространстве), самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия. Каждый компонент оценивается по трехбалльной системе: один балл – отсутствие нарушений, два балла – умеренные нарушения, три балла – выраженные нарушения.

Эффективность терапии определяли с помощью альго-функционального индекса Лекена. Данный индекс рекомендован экспертами Европейской антиревматической лиги для оценки эффективности SYSADOA при проведении клинических исследований у больных ОА (Всемирная организация здравоохранения, 1985). Он позво-

ляет установить не только выраженность болевого синдрома, но и тяжесть состояния пациента. С помощью опросника пациенты сами могут установить выраженность симптомов гонартрита (функциональности). В опроснике содержится десять вопросов, распределенных по трем разделам. Первая субшкала (пять вопросов) позволяет оценить болевую симптоматику, вторая (один вопрос) – максимальную дистанцию ходьбы, третья субшкала (четыре вопроса) – функциональную активность и ограничение подвижности коленного сустава. Каждый признак оценивается в баллах, тяжесть состояния – по сумме баллов.

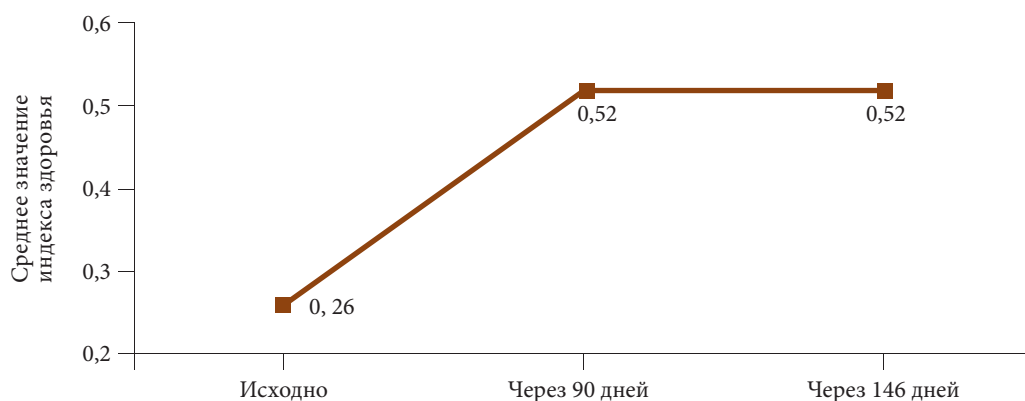
Оценка безопасности осуществлялась на протяжении всего исследования. При возникновении нежелательных реакций определяли их выраженность (легкая, средняя, выраженная), связь с назначенной терапией и необходимость приема сопутствующих препаратов.

Полученные результаты обрабатывали с помощью непараметрических и параметрических методов статистики. При этом использовали критерии

Таблица 1. Оценка качества жизни по EQ-5D исходно и через 90 дней терапии

Показатель	Первый визит		Второй визит		p*
	n	%	n	%	
Передвижение в пространстве:					
■ нет проблем	33	16,5	103	51,5	0,001
■ есть некоторые проблемы	167	83,5	97	48,5	0,02
■ прикован к кровати	0	0	0	0	–
Самообслуживание:					
■ нет проблем	35	17,5	104	52,0	0,001
■ есть некоторые проблемы	164	82,0	96	48,0	0,01
■ не может сам мыться и одеваться	1	0,5	0	0	0,96
Повседневная активность:					
■ нет проблем	13	6,5	112	56,0	0,001
■ есть некоторые проблемы	187	93,5	87	43,5	0,01
■ не может выполнять повседневные дела	0	0	1	0,5	0,12
Боль и дискомфорт:					
■ нет боли и дискомфорта	5	2,5	76	38,0	0,001
■ есть небольшая боль и дискомфорт	172	86,0	115	57,5	0,05
■ есть сильная боль и дискомфорт	23	11,5	9	4,5	0,01
Тревога и депрессия:					
■ нет тревоги и депрессии	163	81,5	193	96,6	0,12
■ есть небольшая тревога и депрессия	36	18,0	7	3,5	0,10
■ есть выраженная тревога и депрессия	1	0,5	0	0	0,43

* p – различие между первым и вторым визитами.



Динамика индекса здоровья (EQ-5D) у больных ОА

Таблица 2. Значения альго-функционального индекса Лекена у больных ОА исходно и через 90 дней терапии, балл

Показатель	Первый визит	Второй визит	p*
Суммарный индекс Лекена	12,4 ± 0,4	8,8 ± 0,3	0,001
Оценка боли	5,6 ± 0,2	4,2 ± 0,2	0,01
Средняя дистанция ходьбы	3,2 ± 0,1	2,4 ± 0,2	0,05
Функциональная активность и ограничение подвижности коленного сустава	3,6 ± 0,3	2,2 ± 0,1	0,05

* p – различие между первым и вторым визитами.

Вилкоксона и Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты наблюдений обрабатывали с использованием программы Statistica 7.0.

Результаты

Согласно данным опроса, проведенного во время первого визита (EQ-5D), наличие проблем со здоровьем отметили все больные ОА. Таковые были охарактеризованы как средней степени тяжести. На момент первого визита сильную боль и дискомфорт испытывали 23 (11,5%) пациента, небольшую тревогу и депрессию – 36 (18%), отсутствие тревоги и депрессии – 163 (81,5%), проблемы с передвижением в пространстве – 167 (83,5%), с самообслуживанием –

164 (82%) больных. Среди опрошенных только пятеро (2,5%) не испытывали боли или дискомфорта (табл. 1).

При расчете количественного индекса здоровья по показателям EQ-5D установлено, что исходно показатель индекса здоровья составил $0,26 \pm 0,03$. Через 90 дней от начала терапии отмечалось статистически значимое увеличение данного показателя – до $0,52 \pm 0,03$ ($p \leq 0,01$). Изменение индекса здоровья на фоне проводимой терапии соответствовало удовлетворительному терапевтическому эффекту (Δ EQ-5D – 0,26). Аналогичное соотношение сохранилось и через восемь недель после завершения терапии (рисунок).

Оценка функциональной способности проводилась у всех

включенных в исследование. Пациенты самостоятельно заполняли опросники во время первого и последующих визитов. На момент первого визита суммарный индекс Лекена составил $12,4 \pm 0,4$ балла, выраженность боли – $5,6 \pm 0,2$ балла, средняя дистанция ходьбы – $3,2 \pm 0,1$ балла, ограничение подвижности – $3,6 \pm 0,3$ балла. Через 90 дней терапии отмечалось статистически достоверное улучшение суммарного индекса Лекена ($8,8 \pm 0,3$ балла, $p \leq 0,001$) и снижение боли ($4,2 \pm 0,2$ балла, $p \leq 0,01$). По остальным показателям (средняя дистанция ходьбы, функциональные нарушения) статистически значимых различий не получено ($3,2 \pm 0,1$ vs $2,4 \pm 0,2$ балла, $p = 0,05$, и $3,6 \pm 0,3$ vs $2,2 \pm 0,1$ балла, $p = 0,05$). Через восемь недель после окончания лечения показатели оставались практически такими же, как во время второго визита (табл. 2). Нежелательных эффектов на фоне такой схемы терапии не зарегистрировано.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали эффективность комбинированной терапии препаратом ДОНА при лечении ОА. В частности, у пациентов улучшились показатели суммарного альго-функционального индекса Лекена, EQ-5D. При этом клинический эффект сохранялся в течение восьми недель после завершения курса лечения. Нежелательные реакции зарегистрированы не были. Полученные данные согласуются с данными других исследований, которые продемонстрировали благоприятные ближайшие и отдаленные эффекты применения кристаллических ГС [6, 8, 9, 11, 12].

Литература

1. Балабанова Р.М. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений // Современная ревматология. 2011. Т. 5. № 4. С. 74–78.
2. Головач И.Ю. Современный взгляд на проблему остеоартрита в ревматологии // Проблемы остеологии. 2013. Т. 16. № 4. С. 33–37.
3. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др. Остеоартроз – новые возможности симптом-модифицирующей терапии замедленного действия // Клинист. 2013. № 3–4. С. 93–97.



Активное вещество:
Глюкозамина сульфат
кристаллический^{1,2}

Референтный*
препарат:
глюкозамин

Для лечения первичного
и вторичного остеоартрита,
остеохондроза,
спондилоартроза^{1,2}

Для замедления
прогрессирования
дегенеративных
процессов в суставах^{3,4}

Для уменьшения
боли и улучшения
функции суставов^{3,4}

Для снижения риска
эндопротезирования
суставов и развития
инвалидности⁵

Литература:

1. Дона раствор. Инструкция по применению.
2. Дона раствор. Инструкция по применению.
3. Reijnen JF et al. The Lancet 2001; vol. 357:251-256.
4. Raviwala K et al. Arch Intern Med. 2002; vol. 162: 2113-2123.
5. Bruyere O et al. Osteoarthritis and Cartilage. 2006; vol. 16: 254-260.

ООО «МАЙЛАН Фарма», лицензия – ФС-99-02 - 007060 от 05.03.2019.

*РУ: ЛП-001932 от 18.12.2012, переоформлено 14.03.2019; ПН 013659/01 от 13.12.2007,
переоформлено 30.03.2017; ПН 013737/01 от 24.12.2007, переоформлено 30.03.2017.

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «МЕДА Фарма» 109028, г. Москва,
Серебряническая наб., д.29, этаж 9 Тел. (495) 660-53-03, факс (495) 660-53-06 www.donainfo.ru; www.medapharma.ru.

RU.DON.19.04.01 Апрель 2019 РЕКЛАМА

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



 Mylan

Seeing
is believing



4. Головач И.Ю. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте // Український ревматологічний журнал. 2014. № 2 (56). С. 4–11.
5. Супрун Э.В. Коморбидность при остеоартрозе у пожилых пациентов: выбор тактики лечения // Рациональна фармакотерапія. 2013. № 3. С. 47–52.
6. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // Lancet. 2001. Vol. 357. № 9252. P. 251–256.
7. Кухарц Е.Дж., Коваленко В., Сзанто С. и др. Обзор применения глюкозамина при остеоартрозе коленного сустава: почему патентованный кристаллический глюкозамина сульфат должен быть дифференцирован от других глюкозаминов с целью максимизации клинического результата // Український ревматологічний журнал. 2016. № 1 (63). С. 10–20.
8. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 2. ID CD002946.
9. Pavelká K., Gatterová J., Olejarová M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 18. P. 2113–2123.
10. Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A., Del Carmen Trabado M. et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. № 2. P. 555–567.
11. Reginster J.Y. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. № 7. P. 2105–2110.
12. Palma Dos Reis R., Giacomelli G., Girolami F. et al. Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials // Open Rheumatol. J. 2011. Vol. 5. P. 69–77.

Evaluation of the Combination Therapy Effectiveness with Glucosamine Crystalline Sulfate (DONA) in Patients with Knee Osteoarthritis

Yu.V. Averkiyeva, PhD¹, T.A. Raskina, DM, Prof.¹, I.A. Shafiyeva, PhD², N.S. Belousova³, S.A. Polyakova, PhD⁴, P.A. Soboleva⁴, G.I. Malkova⁴, L.Ye. Maksimenko⁵, S.V. Mashchenko⁴, Ye.V. Dobrovolskaya⁶, Ye.A. Klinyshkov⁷, N.V. Konshu, PhD⁸

¹ Kemerovo State Medical University

² Samara State Medical University

³ Kemerovo Regional Clinical Tuberculosis Dispensary

⁴ LLC 'Medical Practice', Kemerovo

⁵ Kemerovo City Clinical Hospital № 2

⁶ Omsk Clinical Diagnostic Center

⁷ Clinical Cardiology Dispensary, Omsk

⁸ Omsk State Medical University

Contact person: Tatyana Alekseyevna Raskina, rassib@mail.ru

Research objective: to evaluate the efficacy and tolerability of combination therapy with DONA (intramuscular injection and oral administration) in patients with osteoarthritis (OA) of the knee joint.

Material and methods. The study included 200 patients with OA of the knee joint of the first-third degree according to the classification of Kellgren-Lawrence.

The total duration of the study was 146 days (90 days – the period of treatment, 56 days – dynamic observation).

All patients received combination therapy with DONA.

Results. After 90 days from the start of therapy, statistically significant increase in the health index – from 0.26 ± 0.03 to 0.52 ± 0.03 ($p \leq 0.01$) was observed. The change in the health index during therapy corresponded to a satisfactory therapeutic effect (Δ EQ-5D – 0.26). A similar ratio remained eight weeks after the therapy end.

In addition, after 90 days there was statistically significant improvement in the total Leken index (from 12.4 ± 0.4 to 8.8 ± 0.3 points, $p \leq 0.001$) and the decrease in pain (from 5.6 ± 0.2 to 4.2 ± 0.2 points, $p \leq 0.01$). For the other indicators (average distance walk, functional impairment) statistically significant differences were not obtained (3.2 ± 0.1 vs 2.4 ± 0.2 , $p = 0.05$ and 3.6 ± 0.3 vs 2.2 ± 0.1 , $p = 0.05$). Eight weeks after the end of treatment, the indicators remained stable.

No adverse reactions were recorded against the background of the therapy.

Key words: osteoarthritis, pain, inflammation, functional activity, symptom-modifying drugs of slow action, crystal glucosamine sulfate



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



Реклама

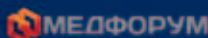
Российский конгресс с международным участием **ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

14 – 15 ноября 2019 г.

Место проведения:
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Подробная информация на сайте
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:
ООО «МЦРК»
vasileva-icrk@mail.ru
8-495-637-68-98



Министерство
науки и высшего
образования РФ
Научно-
исследовательский
институт
ревматологии
им. В.А. Насоновой

Нимесулид: разнообразие терапевтических перспектив

Г.И. Гриднева, к.м.н.

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

Для цитирования: Гриднева Г.И. Нимесулид: разнообразие терапевтических перспектив // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-8-18-22

Нимесулид – один из наиболее широко применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов. Большой спектр эффектов и оптимальное соотношение «польза/риск» обусловлены ингибированием циклооксигеназы 2, влиянием на концентрацию аденозина в очаге воспаления и другими механизмами.

Анальгетическое и противовоспалительное действие нимесулида при заболеваниях опорно-двигательного аппарата достаточно хорошо изучено. В настоящее время накапливаются данные о его эффективности при альгодисменорее, об антиишемическом влиянии на нейроны, о возможности ингибировать выработку интерлейкина 6, индукцию апоптоза раковых клеток поджелудочной железы, а также оказывать антигликирующий эффект. Поэтому не исключено, что терапевтические точки приложения нимесулида могут быть расширены.

Ключевые слова: нимесулид, нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность, безопасность

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одни из наиболее часто назначаемых лекарственных средств.

Спектр патологических состояний, при которых применяются НПВП, чрезвычайно широк – от хронической мышечно-скелетной боли и различных форм острой боли до альгодисменореи [1]. Общее свойство НПВП разных классов – подавление выработки простагландинов [2]. Ключевую роль в этом играет подавление активности простагландинсинтазы, или циклооксигеназы (ЦОГ).

Существуют две формы данного фермента: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1, которая участвует в синтезе простагландинов, обеспечивающих гомеостаз, экспрессируется, как правило, в состоянии покоя, ЦОГ-2 – при стрессе и воспалении [3–5]. Таким образом, если придерживаться этой упрощенной схемы, ингибирование ЦОГ-2 с помощью НПВП приводит к снижению выработки простагландинов в местах воспаления или повреждения тканей, ЦОГ-1 – к различным нежелательным реакциям. В частности, ингибирование ЦОГ-1 связано

с нарушением агрегации тромбоцитов и поражением желудочно-кишечного тракта (изъязвления и кровотечения) [6].

Необходимо отметить, что гипотеза о полезных простагландинах, вырабатываемых с помощью ЦОГ-1, и опасных, синтезируемых с помощью ЦОГ-2, была пересмотрена [7–9]. На данный момент времени установлено, что ЦОГ-2 экспрессируется в некоторых тканях в фоновом режиме. Простагландины, которые синтезируются с помощью ЦОГ-1, также могут участвовать в воспалении. Кроме того, подавления ЦОГ-1 недостаточно для того, чтобы избежать развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [10–12].

Современная классификация НПВП помимо химической структуры и времени полураспада вещества в плазме отражает их избирательность в отношении ингибирования ЦОГ-1 или ЦОГ-2. Большинство НПВП являются органическими кислотами с низкой pK_a . Они накапливаются в участках воспаления, где уровень pH , как правило, ниже, чем в интактных зонах. Чем ниже показатель pK_a , тем меньше период полувыведения препарата. НПВП с периодом полувыведения более 12 часов назначают один или два раза в день. Их уровень в плазме крови увеличивается от нескольких дней до нескольких недель



(в зависимости от периода полу-распада) и остается постоянным между приемами. НПВП с более длительным периодом полувыведения или пролонгированным действием часто ассоциируются с повышенной частотой нежелательных реакций [13]. Однако, как было отмечено ранее, клинически наиболее важным фактором является именно их селективность в отношении формы ЦОГ [14]. Большинство применяемых НПВП ингибируют обе формы ЦОГ, однако в разной степени [15].

Описание, механизмы действия и эффекты

Нимесулид (N-(4-нитро-2-феноксифенил)-метансульфонанид) относится к классу сульфонанидов и представляет собой слабокислую молекулу ($pK_a=6,4$). К особенностям фармакокинетики нимесулида следует отнести значительную биодоступность. Максимальная концентрация в плазме крови достигается за два часа, терапевтически значимая – уже через полчаса [16–19]. Нимесулид относительно селективный ингибитор ЦОГ-2 – соотношение ингибируемых ЦОГ-2/ЦОГ-1 составляет 0,038 [20].

Нимесулид был синтезирован в США в 1971 г. для достижения так называемой оксирадикальной очистки. В тот период времени первоочередная роль в развитии хронических воспалительных заболеваний отводилась свободным радикалам [21]. В 1980 г. компания Helsinn Healthcare SA (Швейцария) приобрела патент на молекулу нимесулида. В 1985 г. препарат был выведен на фармацевтический рынок Италии, затем – других стран Европы, а также стран Латинской Америки и Азии.

Результаты первых исследований свидетельствовали о низкой частоте побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне такой терапии [22, 23].

Кроме того, в дальнейшем было установлено, что в отличие от

других НПВП, в том числе селективных ЦОГ-2-ингибиторов – коксибов, нимесулид обладает дополнительными фармакологическими свойствами [24–26]. Речь, в частности, идет об ингибировании пролиферации раковых клеток, нейропротективном эффекте при церебральной ишемии [27].

Кроме того, получены данные об улучшении когнитивной функции у пациентов старшей возрастной группы, получавших НПВП при хронической скелетно-мышечной боли, что достигалось за счет снижения трансформирующего фактора роста $\beta 1$, интерлейкинов (IL) 1 β и 6 [28]. Еще ранее при изучении нейропатической боли на модели животных было показано, что введение нимесулида уменьшало выраженность боли вследствие уменьшения воспаления нерва, одновременно с этим снижалась концентрация IL-6 в сыворотке крови [29].

К преимуществам нимесулида следует отнести сравнительно низкий риск развития сердечно-сосудистых катастроф.

Недавно были опубликованы результаты метаанализа, включившего работы по оценке относительного риска (ОР) развития ишемического инсульта на фоне применения разных НПВП [30]. Всего проанализировано 49 457 случаев, зарегистрированных среди 4 593 778 больных, которым впервые были назначены НПВП [31]. Из 32 оцениваемых НПВП наибольший риск развития ишемического инсульта ассоциировался с кеторолаком (ОР 1,46 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,19–1,78), далее в порядке снижения такового следовали диклофенак, индометацин, рофекоксиб, ибупрофен, нимесулид, диклофенак с мизопростолом и пироксикам. В рамках этого же проекта был проведен метаанализ оценки риска развития инфаркта миокарда. В анализ было включено 79 553 пациента из 8,5 млн, впервые получавших НПВП. Риск был наибольшим

у принимавших кеторолак (ОР 2,06 (95% ДИ 1,83–2,32)). Далее следовали индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб, диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен (ОР 1,12 (95% ДИ 1,03–1,22)) [32].

S. Rasheed и соавт. выявили антигликирующие свойства нимесулида и указали на возможность использования его в качестве антидиабетического препарата [33]. Способность нимесулида вызывать апоптоз раковых клеток поджелудочной железы была оценена M. Chu и соавт. [34]. В частности, препарат вызывал апоптоз PANC-1. Согласно результатам вестерн-блоттинга, нимесулид увеличивал экспрессию расщепленной каспазы 3 и регулятора апоптоза (B-клеточная лимфома 2 – ассоциированный белок X (BacX)), а также уменьшал экспрессию прокаспазы 3 и регулятора апоптоза Bcl-2. Кроме того, нимесулид снижал уровень фактора роста эндотелия сосудов, что указывает на способность предотвращать ангиогенез опухолей.

Перечисленные свойства нимесулида считаются уникальными, поскольку не обнаружены у других ингибиторов ЦОГ-2.

Таким образом, анальгетический, противовоспалительный и другие эффекты нимесулида обусловлены широким спектром биохимических реакций, а не только ингибированием ЦОГ-2. Однако на сегодняшний день их молекулярные механизмы до конца не определены [17, 21, 35, 36]. Так, в конце 1990-х – начале 2000-х гг. центральная роль в реализации противовоспалительного действия нимесулида отводилась циклическому аденозинмонофосфату, в последнем десятилетии выявлено участие в этом процессе аденозинового рецептора A2A. Изначально полагали, что противовоспалительное действие нимесулида связано с прямой активацией данного ре-



цептора [37]. Результаты исследований на экспериментальных моделях свидетельствуют, что нимесулид способствовал повышению активности CD73 и, как следствие, продукции аденозина [21]. Поэтому активация передачи сигналов аденозина может быть еще одним из молекулярных механизмов препарата.

Эффективность

Анальгетическое и противовоспалительное действие нимесулида не раз оценивалось как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях. В частности, A. Binning указал на преимущество применения нимесулида в послеоперационном периоде [38]. В проспективном исследовании, проведенном E.C. Rouchain и соавт., сравнивали эффекты нимесулида и кетопрофена в отношении боли, отека и тризма у 18 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство – удаление четырех третьих моляров под местной анестезией [39]. Купирование боли в группе нимесулида наблюдалось через 48 часов, в группе кетопрофена – через семь дней ($p < 0,0001$). T. Pohjolainen и соавт. установили, что нимесулид в дозе 200 мг (прием один раз в день) оказался эффективнее ибупрофена в дозе 600 мг (три раза в день) у пациентов с острой болью в нижней части спины [40]. В исследовании W. Wober и соавт. подтверждена большая эффективность нимесулида по сравнению с диклофенаком в отношении снижения воспаления периартикуляр-

ных мягких тканей. Нимесулид превосходил диклофенак как при объективной, так и при субъективной оценке ответа на терапию [41].

Анализ результатов российских клинических исследований, проведенных с 1995 по 2009 г. (21 исследование, 1590 пациентов), показал, что нимесулид по эффективности превосходил или по крайней мере не уступал препаратам сравнения, чаще всего диклофенаку [42]. Так, значимое улучшение состояния фиксировалось у 40–90% больных. В то же время результаты крупного российского исследования НОТА, включавшего 3604 больных с остеоартрозом и неспецифической болью в спине, продемонстрировали, что терапевтический потенциал разных НПВП сопоставим [43].

Безопасность

При сравнении воздействия разных НПВП на желудочно-кишечный тракт установлено, что нимесулид ассоциируется с умеренным риском эрозивно-язвенных повреждений (в том числе осложненных перфорацией язв, обструкцией и кровотечениями) [44]. В то же время в нескольких экспериментальных работах выявлено его гастропротективное действие в отношении НПВП-индуцированных язв [36, 45].

Кроме того, нимесулид в отличие от других селективных ЦОГ-2 ингибиторов не приводит к повышению частоты тромбозов [46–48].

Тем не менее в 2016 г. эксперты Американской ассоциации

кардиологов признали, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, включая нимесулид, потенциально способны вызывать развитие сердечной недостаточности. Это может быть обусловлено задержкой натрия и воды, приводящей к увеличению системного сосудистого сопротивления (уровень доказательности В) [49]. Недавний обзор семи исследований (четыре исследования «случай – контроль» и три когортных исследования) подтвердил, что у пациентов, применявших НПВП, риск развития сердечной недостаточности повышен на 17% [50].

Заключение

На настоящий момент времени накоплены обширные данные в отношении эффективности и безопасности нимесулида.

Согласно международному консенсусу по проблемам острой боли (2014), достоверные эпидемиологические данные и клинический опыт подтверждают оптимальность соотношения «польза/риск» у нимесулида при лечении нескольких форм острой боли (при условии правильного применения) [51]. В отечественном междисциплинарном консенсусе по скелетно-мышечной боли указано, что применение умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2, таких как ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид, способно существенно повысить переносимость терапии НПВП и снизить частоту прерывания лечения из-за развития нежелательных реакций [52]. ☺

Литература

1. Assessment report for nimesulide containing medicinal products for systemic use. European Medicines Agency, 2012.
2. Crofford L. Prostanoid biology and its therapeutic targeting // Kelley's Textbook of Rheumatology / ed. G.S. Firestein, R.C. Budd, S.E. Gabriel et al. Philadelphia: Saunders, 2013. P. 871–893.
3. Vane J.R., Botting R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs // Inflamm. Res. 1995. Vol. 44. № 1. P. 1–10.
4. Xie W., Robertson D.L., Simmons D.L. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs // Drug Dev. Res. 1992. Vol. 89. P. 4888–4892.
5. FitzGerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 6. P. 433–442.
6. Lanás A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase inhibition in the gastrointestinal tract: a trip from peptic ulcer to colon cancer // Am. J. Med. Sci. 2009. Vol. 338. № 2. P. 96–106.
7. Wallace J.L., McKnight W., Reuter B.K., Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement



- for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2 // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. № 3. P. 706–714.
8. Wallace J.L., Chapman K., McKnight W. Limited anti-inflammatory efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition in carrageenan-airpouch inflammation // *Br. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 126. № 5. P. 1200–1204.
 9. Halter F., Tarnawski A.S., Schmassmann A., Peskar B.M. Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives // *Gut*. 2001. Vol. 49. № 3. P. 443–453.
 10. Mitchell J.A., Warner T.D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy // *Br. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 128. № 6. P. 1121–1132.
 11. Rouzer C.A., Marnett L.J. Cyclooxygenases: structural and functional insights // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50. Suppl. P. S29–34.
 12. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E. et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154. № 3. P. 500–514.
 13. Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., García Rodríguez L.A. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. № 6. P. 1592–15601.
 14. Capone M.L., Tacconelli S., Rodriguez L.G., Patrignani P. NSAIDs and cardiovascular disease: transducing human pharmacology results into clinical read-outs in the general population // *Pharmacol. Rep.* 2010. Vol. 62. № 3. P. 530–535.
 15. Patrono C., Patrignani P., García Rodríguez L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. № 1. P. 7–13.
 16. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // *PMЖ*. 2001. № 15. P. 636–638.
 17. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology*. 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
 18. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors* / ed. J.R. Vein, R.M. Botting. 2001. P. 524–540.
 19. Camu F., Shi L., Vanlersberghe C. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation // *Drugs*. 2003. Vol. 63. Suppl. 1. P. 1–7.
 20. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. № 13. P. 7563–7568.
 21. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? // *Eur. J. Pharmacol.* 2019. Vol. 848. P. 105–111.
 22. Davis R., Brogden R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // *Drugs*. 1994. Vol. 48. № 3. P. 431–454.
 23. Magni E. The effect of nimesulide on prostanoid formation // *Drugs*. 1993. Vol. 46. Suppl. 1. P. 10–14.
 24. Shaik M.S., Chatterjee A., Singh M. Effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, nimesulide, on the growth of lung tumors and their expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. № 4. P. 1521–1529.
 25. Liang M., Yang H., Fu J. Nimesulide inhibits IFN-gamma-induced programmed death-1-ligand 1 surface expression in breast cancer cells by COX-2 and PGE2 independent mechanisms // *Cancer Lett.* 2009. Vol. 276. № 1. P. 47–52.
 26. Afzal M., Bhardwaj D.P., Khan R. et al. Antineoplastic influence of nimesulide in chemically induced hepatocellular carcinoma by inhibition of DNA synthesis // *Inflammopharmacology*. 2018 [Epub ahead of print].
 27. Candelario-Jalil E. Nimesulide as a promising neuroprotectant in brain ischemia: new experimental evidences // *Pharmacol. Res.* 2008. Vol. 57. № 4. P. 266–273.
 28. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Когнитивно-циткиновый эффект нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии больных пожилого возраста с остеоартрозом // *Успехи геронтологии*. 2017. Т. 30. № 3. С. 381–389.
 29. Zanjani T.M., Sabetkasaei M., Karimian B. et al. The attenuation of pain behaviour and serum interleukin-6 concentration by nimesulide in a rat model of neuropathic pain // *Scand. J. Pain*. 2010. Vol. 1. № 4. P. 229–234.
 30. Salvo F., Fourrier-Réglat A., Bazin F. et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 89. № 6. P. 855–866.
 31. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: a multi-country European database study within the SOS project // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. № 9. ID e0203362.
 32. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. № 11. ID e0204746.
 33. Rasheed S., Sánchez S.S., Yousuf S. et al. Drug repurposing: in-vitro anti-glycation properties of 18 common drugs // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. ID e0190509.
 34. Chu M., Wang T., Sun A., Chen Y. Nimesulide inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells by enhancing expression of PTEN // *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol. 16. № 1. P. 370–376.
 35. Rainsford K.D., Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical



- consensus // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 6. P. 1161–1170.
36. Süleyman H., Demircan B., Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors // Pharmacol. Rep. 2007. Vol. 59. № 3. P. 247–258.
37. Capecchi P.L., Ceccatelli L., Beermann U. et al. Inhibition of neutrophil function in vitro by nimesulide. Preliminary evidence of an adenosine-mediated mechanism // Arzneimittelforschung. 1993. Vol. 43. № 9. P. 992–996.
38. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery // Clin. J. Pain. 2007. Vol. 23. № 7. P. 565–570.
39. Pouchain E.C., Costa F.W., Bezerra T.P., Soares E.C. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. 2015. Vol. 44. № 7. P. 876–884.
40. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // Spine (Phila Pa 1976). 2000. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
41. Wober W., Rahlfs V., Buchl N. et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis // Int. J. Clin. Pract. 1998. Vol. 52. № 3. P. 169–175.
42. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 9. С. 89–95.
43. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ) // Терапевтический архив. 2018. № 6. С. 65–73.
44. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf. 2012. Vol. 35. № 12. P. 1127–1146.
45. Süleyman H., Altinkaynak K., Göçer F. et al. Effect of nimesulide on the indomethacin- and ibuprofen-induced ulcer in rat gastric tissue // Pol. J. Pharmacol. 2002. Vol. 54. № 3. P. 255–259.
46. Süleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15. № 3. P. 278–283.
47. Mitchell J.A., Warner T.D. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5. № 1. P. 75–86.
48. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications // Ther. Adv. Drug Saf. 2017. Vol. 8. № 6. P. 173–182.
49. Correction to: Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. 2016. Vol. 134. № 12. ID e261.
50. Ungprasert P., Srivali N., Thongprayoon C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Clin. Cardiol. 2016. Vol. 39. № 2. P. 111–118.
51. Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // Curr. Med. Res. Opin. 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.
52. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.

Nimesulide: a Variety of Therapeutic Perspectives

G.I. Gridneva, PhD

RF Ministry of Science and Higher Education

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

Nimesulide is one of the most widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A wide spectrum of effects and the optimal ratio of 'benefit/risk' are conditioned by the inhibition of cyclooxygenase 2, the influence on the adenosine concentration in the focus of inflammation as well as the other mechanisms. Analgesic and anti-inflammatory effect of Nimesulide in diseases of the musculoskeletal system is well studied. Information is being currently accumulated on its effectiveness in algodismenorrhea, anti-ischemic effect on neurons, the ability to inhibit the production of interleukin 6, induction of apoptosis of pancreatic cancer cells, as well as to have an anti-glycating effect. Therefore, it is not excluded, that the number of therapeutic points of Nimesulide application will be expanded.

Key words: nimesulide, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, efficacy, safety



ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

МОСКВА / 23–27 сентября / 2019

- IV Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Комбинированное лечение в онкологии: современный взгляд»
- I Съезд Ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии
- Школа по обучению канцер-регистру
- Школа по радиотерапии
- Конгресс РАТРО
- Конгресс по эндоскопическим методам диагностики и лечения в онкологии, включая мастер-классы
- Конгресс по онкоурологии
- Конгресс по онкогинекологии и репродуктивной медицине
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торакоабдоминальной онкохирургии
- Конгресс по колоректальному раку
- Конгресс «Опухоли головы и шеи»
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конференция молодых ученых
- Конгресс «Нейроонкология»
- Конгресс «Сестринское дело в онкологической практике»
- Конгресс по онкогематологии
- Конгресс по злокачественным опухолям кожи
- Конференция по иммунотерапии
- Конференция «Карциноматоз»

Организаторы



ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



МНИОИ им. П.А.Герцена
филиал ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России



Научно-исследовательский институт
урологии им. Н.А. Лопаткина
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Медицинский радиологический
научный центр им. А.Ф. Цыба
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Ассоциация организаторов
здравоохранения
в онкологии

По вопросам участия обращайтесь:

Юлия Протасова
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 146
E-mail: info@forum-forlife.ru

www.forum-forlife.ru



¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Возможности комплексных биорегуляционных препаратов в лечении заболеваний костно-мышечной системы

И.С. Дыдыкина, к.м.н.¹, П.С. Коваленко, к.м.н.¹, А.В. Наумов, д.м.н., проф.²,
Е.Г. Зоткин, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, dydykina_is@mail.ru

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Наумов А.В., Зоткин Е.Г. Возможности комплексных биорегуляционных препаратов в лечении заболеваний костно-мышечной системы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 24–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-8-24-31

Рассматриваются заболевания костно-мышечной системы, возникновение и течение которых сопровождается воспалением и болью. Известно, что традиционное фармакологическое лечение – анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, другие антиревматические средства – нередко сопровождается развитием неблагоприятных реакций. В ряде случаев такая терапия противопоказана из-за сопутствующих заболеваний или приема других препаратов. Актуальность проблемы обуславливает необходимость изучения факторов риска развития побочных эффектов, создания алгоритмов клинико-диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, а также мониторинга безопасности последних. Такой подход соответствует основным принципам современного здравоохранения: прогнозирование (predict), предотвращение (prevent), персонализация (personalize), участие (participate). Важной составляющей указанных мероприятий является обоснование целесообразности и использование биорегуляционных препаратов широкого спектра действия с высоким профилем безопасности. К таковым можно отнести фитопрепараты Траумель С и Цель Т.

Ключевые слова: лечение боли и воспаления, болезни костно-мышечной системы, остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, биорегуляционные препараты, фитотерапия, Траумель С, Цель Т

Последние годы широко обсуждается модель пациент-ориентированного здравоохранения, основополагающими принципами которой являются прогнозирование (predict),

предотвращение (prevent), персонализация (personalize) и участие (participate) [1, 2]. Это предполагает установление субтипов и факторов риска возникновения болезней, доклиническое их вы-

явление, разработку профилактических мероприятий и рациональное использование лекарственных средств. Развитие данной модели стало приоритетным для мировой системы здравоохранения.

Новые возможности в диагностике заболеваний, прогнозировании эффективности и безопасности лечения появились благодаря научным достижениям в области биоинформатики, транскриптомики, генетики и других дисциплин. Речь, в частности, идет об изучении функциональных, клеточных и молекулярных процессов в ответ на лечение, определении риска прогрессирования и ремиссии заболевания, способов предупреждения развития осложнений и неблагоприятных реакций терапии [3–7]. Персонализация – основа новой концепции здравоохранения [8–10]. Системный анализ баз данных молекулярной биологии, биохимии, первичных структур белков и ДНК позволяет создать «паспорт здоровья», выработать индивидуальную стратегию профилактики заболеваний и их лечения. В результате выбор лекарственных средств и профилактических мероприятий осуществляется с максимальной точностью, коррективы в план лечения вносятся своевременно, риск развития неблагоприятных реакций минимизируется.



Благодаря знанию индивидуальных особенностей генома человека удается определить факторы риска, вероятность развития того или иного заболевания не только у взрослых и детей, но и у эмбриона. Так, диагностика хромосомных аномалий у плода более чем в 98% случаев позволяет обнаружить синдром Дауна, более чем в 40% случаев – аномалии сердца.

После определения факторов риска важной задачей становится предотвращение либо снижение риска развития заболевания с помощью разработки комплекса профилактических мер. Одним из наиболее распространенных примеров реализации данного принципа является профилактическая мастэктомия. Риск развития рака молочной железы определяется на основании определенных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. При их обнаружении показано либо удаление яичников и молочной железы, либо проведение регулярных осмотров. При этом право выбора предоставляется пациенту.

Активное участие пациентов в программах профилактики и лечения – обязательное условие реализации новой модели здравоохранения. Мотивированный пациент сам берет ответственность за свое здоровье, поэтому всегда делает осознанный выбор. На рациональный выбор и безопасное использование лекарственных средств нацелены и провизоры, и врачи, и пациенты.

В основе глобальной системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов лежит оценка соотношения «польза – риск» и возможности управления риском [11]. Это не только серьезная медицинская, но и социально-экономическая проблема, решение которой согласуется с реализацией принципов современной модели здравоохранения [12].

На наш взгляд, огромный вклад в создание пациент-ориентированного здравоохранения внесли и продолжают вносить ревматологи. С установления диагноза и на протяжении всей жизни пациенты с ревматическими заболеваниями

вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды, цитостатики, генно-инженерные биологические препараты и их комбинации, поэтому учет соотношения «польза – риск» имеет для них принципиальное значение.

Кроме того, именно ревматологи разработали общие принципы лечения скелетно-мышечной боли [13], клинические рекомендации по рациональному использованию НПВП, которые поддержали Ассоциация ревматологов России, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество по изучению боли и др. [14, 15].

Известно, что НПВП воздействуют как на воспаление, так и на боль. Поэтому они относятся к наиболее широко применяемым препаратам. Всесторонний анализ данных о применении НПВП позволил установить клинические проявления, факторы риска и меры профилактики потенциальных и редких неблагоприятных реакций. К таковым прежде всего относятся поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, сердечно-сосудистой системы и кровообращения. Так, анализ публикаций, посвященных НПВП-гастропатиям, свидетельствует, что с 1997 по 2008 г. смертность от кровотечений и перфорации вследствие язвенной болезни снизилась с 11,6 до 7,4%. Однако количество смертей среди больных, получавших ацетилсалициловую кислоту и НПВП, возросло с 14,7 до 20,9%. В Москве 34,6% случаев госпитализаций по поводу острого желудочно-кишечного кровотечения было связано с приемом НПВП [16].

Следует отметить, что в структуре заболеваемости патологии костно-мышечной системы занимают одну из лидирующих позиций. Согласно данным Росстата, в 2014 г. частота их встречаемости была даже выше, чем частота встречаемости патологий сердечно-сосудистой системы –

4 647 000 и 4 205 000 случаев. По данным эпидемиологических исследований, заболевания костно-мышечной системы представлены прежде всего неспецифической болью в спине [17, 18], остеоартрозом [19–21] и патологией околосуставных мягких тканей – тендинитами, бурситами, теносиновитами, миалгиями разной локализации [22].

Помимо боли (острой или хронической) болезни костно-мышечной системы сопровождаются функциональными нарушениями, ограничением самообслуживания, нарушением сна, снижением качества жизни, тревожными расстройствами, депрессией, обострением коморбидных состояний, что в конечном итоге приводит к снижению трудоспособности и инвалидизации.

Расходы на лечебные и реабилитационные мероприятия таких больных чрезвычайно велики, поэтому стали социально-экономическим бременем для экономики всех стран мира, в том числе России. Так, в США ежегодные финансовые потери, связанные с лечением хронической боли, составляют 240 млрд долларов [23]. 75% из них приходится на выплаты по инвалидности.

Кроме того, хроническая боль ассоциируется с увеличением риска смерти – независимо от социальных и демографических факторов. В отношении последнего необходимо отметить, что в последние годы отмечается тенденция к старению населения мира. В частности, по прогнозам экспертов Федеральной службы государственной статистики, доля россиян старше трудоспособного возраста с 2016 до 2025 г. повысится с 24,6 до 27,0%. Таким образом, их число может достичь 39,9 млн. При этом сохранится гендерная диспропорция. Для примера – на начало 2015 г. на 1000 мужчин в возрасте 60 лет и старше приходилось 1854 женщины [24].

С возрастом показатели индивидуального здоровья ухудшаются. Около 80% пожилых пациентов



страдают хроническими заболеваниями. У одного больного старше 60 лет в среднем обнаруживают четыре-пять различных патологий. Стоимость лечения лиц 70 лет и старше в семь раз выше, чем таковая пациентов от 16 до 64 лет. Потребность в первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи у первых также выше [25].

Несмотря на разнообразие нозологических форм болезней костно-мышечной системы, их объединяет общий патогенетический механизм – локальное (системное) воспаление, которое в свою очередь обуславливает возникновение боли.

Воспаление может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки периферической и центральной сенситизации [26, 27]. Ярким примером этого служит остеоартроз (остеоартрит).

Остеоартроз – наиболее распространенная форма поражения суставов (мелких, средних, крупных). В современном определении делается акцент на том, что это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [28]. Характерной жалобой является боль – острая или хроническая, преимущественно механическая, у подавляющего большинства ноцицептивная, разной степени интенсивности и локализации. Исследователи отмечают, что в настоящее время болезнь «помолодела». Клинические и рентгенологические признаки остеоартроза отмечаются в возрасте 30–40 лет. Согласно результатам российских эпидемиологических исследований, остеоартрозом коленных

и/или тазобедренных суставов страдают 13% населения старше 18 лет [29]. Для сравнения – в США патология встречается у 2% лиц моложе 45 лет, у 30% лиц от 45 до 64 лет и у 63–85% – старше 65 лет [30]. Общая заболеваемость остеоартрозом в России в 2016 г. составила 4 285 464 случая, или 3646,3 на 100 тыс. взрослого населения, первичная – 683,4 на 100 тыс. [31]. Однако реальная распространенность патологии в стране может быть значительно выше.

Согласно результатам многоцентрового исследования «Глобальное бремя болезни» (188 стран), в 2013 г. в мире было зарегистрировано 651 млн пациентов с болью в нижней части спины. Данная патология лидировала по количеству лет жизни с низким качеством, опережая по этому показателю ишемическую болезнь сердца: в 86 странах занимала первое место, в 67 странах – второе и третье. Во многих странах Европы, в основном Центральной и Восточной, шестой – восьмой по значимости причиной ухудшения качества жизни стал остеоартроз. Другие болезни костно-мышечной системы были отмечены как бремя. В десять причин увеличения количества лет, прожитых с нарушением здоровья, не вошли, но тем не менее рассматривались для включения ревматоидный артрит и подагра. Эти заболевания наряду с болью в шейном отделе позвоночника, болью в нижней части спины и остеоартрозом составляют группу заболеваний, сопровождающихся скелетно-мышечной болью [32]. При выборе лечения болезней костно-мышечной системы учитывают факторы риска заболевания, возраст пациентов на момент его возникновения или назначения лечения, спектр коморбидных состояний, локализацию и степень выраженности изменений в суставе (суставах), фенотип остеоартроза и боли в нижней части спины, наличие доказательной базы эффективности и безопасности препаратов и многое другое. Терапия прежде всего должна быть направлена на уменьшение боли

и улучшение функционального состояния суставов. Необходимо отметить, что анальгетики и в первую очередь НПВП ограничены к применению или противопоказаны при высоком риске тромбоэмболических осложнений (неконтролируемой артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, приеме пероральных антикоагулянтов, состоянии после перенесенного инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза), хронической болезни почек, язве желудка или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, бронхиальной астме и др. Этой категории больных должны быть назначены локальные и/или альтернативные средства для снижения боли (биорегуляционные препараты или анальгетики с центральным механизмом действия). Всем больным необходима ортопедическая коррекция. Речь, в частности, идет об использовании наколенников, реклинаторов, фиксаторов для суставов, грудно-поясничных бандажей.

В 2014 г. эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis – ESCEO) впервые предложили единый пошаговый алгоритм лечения остеоартроза, который успешно внедрен во многих странах мира, в том числе в России.

Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать принципы лечения (при тщательном анализе доказательств), определять приоритетность мероприятий в зависимости от клинических проявлений заболевания, эффективности проводимого лечения и с учетом коморбидности. Это первый опыт создания подробного алгоритма, который позволит врачам разных специальностей ориентироваться в методах лечения остеоартроза и выбирать адекватную терапию на разных стадиях заболевания [33]. Особое место в лечении патологий костно-мышечной системы, в частности остеоартроза,



в указанном алгоритме уделено топическим (локальным) формам НПВП и использованию препаратов с противовоспалительным и анальгетическим действием, в состав которых входят капсаицин или другие вещества химического и природного происхождения.

Широкое внедрение в клиническую практику методов локальной терапии боли объясняется именно вопросами безопасности. Топические анальгетики имеют преимущество перед системными НПВП в тех случаях, когда процесс носит ограниченный характер (моно- или олигоартрит), требуется купировать боль и воспаление в мягких периартикулярных тканях (миозит, бурсит, теносиновит и др.). Топические анальгетики в отдельности или в сочетании с НПВП способствуют уменьшению интенсивности болевого синдрома, потребности в системных средствах, что важно для пожилых и пациентов с коморбидными состояниями, а также высоким риском развития неблагоприятных реакций. Топические лекарственные средства обеспечивают повышенную концентрацию препарата в месте воспаления. При этом в общий кровоток попадает лишь незначительное количество действующего вещества, что позволяет избежать системных нежелательных эффектов.

В настоящее время к лекарственным препаратам для локального применения предъявляются следующие требования:

- высокая эффективность при лечении заболеваний, то есть должны обладать анальгетическим свойством;
- отсутствие местных токсических и аллергических реакций, связанных с применением;
- способность проникать через кожу и достигать органа-мишени;
- концентрация в сыворотке крови не должна достигать уровня, приводящего к зависимым от дозы побочным эффектам;
- метаболизм и выведение должны быть такими же, как при системном применении.

Несмотря на то что для купирования болевого синдрома при остеоартрозе существует много средств с разными механизмами действия, ни одно из них не обладает абсолютной эффективностью.

Наряду с традиционными методами лечения остеоартроза, которые отражены в международных и национальных клинических рекомендациях, а также в протоколах ведения пациентов, существуют альтернативные. К одному из таких методов относят биорегуляционную системную медицину. Биорегуляционные препараты производят из растительного сырья, трав, целого растения или его экстракта, минеральных и органических веществ. Экспериментальные исследования позволяют утверждать, что многие из них обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим, противомикробным действием. В ряде случаев положительный эффект некоторых компонентов был установлен эмпирически.

Широкое распространение получили препараты, включающие активные компоненты растительного происхождения и минералы, приготовленные по гомеопатической технологии. Среди них следует выделить препараты компании Biologische Heilmittel Heel (Германия). Опыт их применения насчитывает несколько десятков лет. В настоящее время компания вывела на фармацевтический рынок многокомпонентные препараты Цель Т (Zeel T) и Траумель С (Traumeel S). Данные препараты выпускаются в разных формах: раствор для внутримышечных и околосуставных инъекций, таблетки и гель для наружного применения. Благодаря трем лекарственным формам схему терапии можно варьировать в зависимости от клинической ситуации и предпочтений пациента.

Цель Т и Траумель С содержат флавоноиды, известные антиоксидантными свойствами. Компоненты препарата также влияют на высвобождение макрофагами провоспалительных цито-

кинов, которые играют ведущую роль в развитии хронического воспаления и ангиогенеза [34].

В эксперименте на животных моделях установлено, что терапия индуцированного артроза препаратом Цель Т способствовала уменьшению эрозий хряща. При этом уровень васкуляризации в основной группе был во много раз меньше, чем в контрольной. Кроме того, Цель Т ингибировал сосудистый фактор роста эндотелия [35].

Известно, что эффект многокомпонентных препаратов значительно превышает эффект каждого входящего в них компонента, что достигается за счет синергизма действия.

В ряде рандомизированных клинических и наблюдательных исследований был продемонстрирован клинический эффект препарата Траумель С при острых травматических повреждениях мягких тканей (эпикондилитах, тендинитах), травматическом гемартрозе, синдроме карпального канала, замороженном плече [36]. В 2014 г. опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования MOZArT, в котором приняли участие 232 пациента с остеоартрозом коленного сустава [37]. На фоне трех недель терапии препаратами Траумель С и Цель Т (внутрисуставное введение) в отличие от применения плацебо отмечено снижение интенсивности боли на 60%, определяемой по индексу выраженности остеоартроза Университетов Западного Онтарио и МакМастера.

Применение препаратов Траумель С и Цель Т при болезнях костно-мышечной системы представляется оправданным. В отличие от НПВП механизм их действия не связан с ингибированием циклооксигеназы или липоксигеназы. Так, на примере индуцированного воспаления у животных моделей было показано, что Траумель С достоверно купировал индуцированный отек задних конечностей и продукцию интерлейкина 6. Исследователи предположили, что препарат не просто препятствует развитию



отека, а способствует заживлению [38]. Необходимо отметить, что изучение механизма противовоспалительного и анальгетического действия Траумеля С продолжается.

Терапия указанным препаратом характеризуется минимальным количеством побочных эффектов, а также отсутствием лекарственных взаимодействий. Таким образом, профиль его безопасности выше, чем у НПВП.

Доказательства эффективности препарата Траумель С получены в ходе пяти рандомизированных контролируемых исследований. В трех исследованиях его эффективность сравнивали с эффективностью плацебо, в одном – плацебо и диклофенака, еще в одном – с эффективностью диклофенака.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании оценивали эффективность Траумеля С при растяжении связок голеностопного сустава. На место повреждения наносили либо Траумель С 10–12 г в виде геля ($n = 33$), либо плацебо ($n = 36$), после чего накладывали давящую повязку. Средства применяли в первый, третий, пятый, восьмой, десятый, 12-й и 15-й дни по мере необходимости и до исчезновения симптомов. К десятому дню отмечено значительное улучшение в группе Траумеля С по сравнению с группой плацебо. Однако наблюдалась разница в ангиуляции между поврежденным и неповрежденным суставами ($p = 0,015$). На десятый день у большей части пациентов основной группы боль при движении отсутствовала ($p < 0,0003$). Исследователи сделали вывод, что вероятность достижения успеха в лечении выше при использовании Траумеля С ($p = 0,03$) [39].

В двойном слепом исследовании изучали действие геля Траумель С при острых травмах опорно-двигательного аппарата. У большинства пациентов эффективность такого лечения была оценена врачами как «хорошая» или «отличная» по сравне-

нию с применением плацебо – 74 против 35%. Следует отметить, что 58,8% пациентов, получавших данный препарат, имели травмы. Среди получавших плацебо таких было 32,4%. У остальных пациентов было диагностировано только растяжение. Ни в одном из случаев терапия Траумелем С не была оценена врачами как «плохая». В то время как терапия плацебо была признана таковой в 35% случаев. Использование препарата ассоциировалось с увеличением показателя максимального мышечного усилия, снижением отеков и боли. Неблагоприятных реакций не зарегистрировано ни у получавших Траумель С, ни у получавших плацебо [40].

Эффективность инъекций Траумеля С и физиологического раствора сравнивали при гемартрозе (кровоизлиянии) коленного сустава. Лечение первым получали 37 больных, вторым – 36. После однократного введения препарата только 13,5% пациентов потребовалось проведение повторных пункций. В группе плацебо таких было 25%. Кроме того, в группе Траумеля С по сравнению с группой плацебо отмечалось значительное улучшение подвижности суставов, снижение отеков и боли. Так, к 36-му дню наблюдения привычную деятельность смогли возобновить 95% пациентов из группы Траумеля С и 58% пациентов из группы плацебо. Неблагоприятных реакций на фоне проводившегося лечения не зафиксировано. Результаты исследования свидетельствуют, что Траумель С ускоряет регресс кровоизлияний [41].

Первое рандомизированное исследование с активным контролем было проведено у профессиональных спортсменов с различными тендинопатиями. В нем сравнивали гель Траумель С ($n = 89$) с топическим диклофенаком ($n = 87$) и плацебо ($n = 76$). Препараты наносили четыре раза в день в течение как минимум 21 дня. Лечение препаратом Траумель С было связано со значительным (по

сравнению с плацебо и диклофенаком) нивелированием боли ($p = 0,001$), отеков ($p = 0,001$) и уменьшением диаметра сухожилия. Важно, что в среднем количество дней, потребовавшихся для возвращения к физической активности, было значительно меньше у пациентов, получавших Траумель С, чем у пациентов, применявших диклофенак или плацебо ($p = 0,001$). Так, применявшие Траумель С смогли вернуться к активной деятельности и возобновили занятия на 4,3 дня раньше, чем использовавшие диклофенак, и на 10,3 дня раньше, чем получавшие плацебо. Четыре пациента выбыли из исследования из-за развития кожной аллергической реакции на терапию диклофенаком [42].

Эффективность геля Траумель С и 1%-ного геля диклофенака сравнивали в рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании TAASS. В него были включены 449 физически активных пациентов 18–40 лет с односторонним растяжением латеральных связок голеностопного сустава первой и второй степени. На соответствующие участки кожи наносили 2 г препаратов три раза в сутки в течение 14 дней. При оценке первичных конечных точек (функционирование поврежденных структур и выраженность боли) установлено, что через семь дней лечения Траумель С не уступал по эффективности диклофенаку, через шесть недель оба препарата способствовали полному купированию боли и восстановлению функции суставов. Среднее время возвращения к привычной деятельности в группе Траумеля С и диклофенака составило 19,09 и 19,39 дня соответственно. Побочные эффекты, наблюдаемые на фоне лечения, характеризовались как легкие или умеренные. Во всех группах лечение переносилось хорошо. При оценке вторичных конечных точек (уменьшение отека и общая эффективность) Траумель С также не уступал диклофенаку [39].

Траумель® С

Траумель® С комплексный биорегуляционный препарат с доказанным противовоспалительным действием для многоцелевого применения

- Растяжения, вывихи и ушибы^{1,2}
- Травмы мягких тканей¹
- Остеоартрит любой локализации³



1. Инструкция по медицинскому применению Траумель® С, Per.№/дата П N011686/02 от 26.05.2009.

2. Gonzalez De Vega G.C. et.al. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicenter, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial.

3. Lozada C. J. et.al. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZArT trial.

RU-Mark.HCP.Trau.28.02.2019.

ООО «Хеель РУС»

115035, Москва, Космодамианская наб. 52, стр. 3

www.heel-russia.ru

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

-Heel

Healthcare designed by nature



Полученные данные стали основанием для разработки алгоритма лечения Траумелем С [43, 44]. Кроме того, Траумель С был признан препаратом выбора при острых и хронических состояниях, а также обострениях хронических процессов [44]. Таким образом, широкая распространенность болезней костно-мышечной системы, увеличение числа больных пожилого возраста, имеющих большой спектр сопутствующих заболеваний, ограничивающих возможность назначения традиционных средств, в первую очередь НПВП, предполагает комплексный подход

при выборе лечения. Помимо возраста пациентов и наличия коморбидных состояний следует учитывать факторы риска развития заболевания, локализацию и степень выраженности изменений в суставе (суставах), наличие доказательной базы в отношении эффективности и безопасности препаратов.

Лечение прежде всего должно быть направлено на уменьшение боли и улучшение функционального состояния.

При назначении и длительном применении НПВП необходим строжайший контроль состояния, биохимических показате-

лей крови. В случае достижения эффекта или возникновения неблагоприятных реакций требуется своевременная отмена препаратов. При невозможности назначения системных НПВП для купирования боли или при их недостаточном эффекте целесообразно добавление биорегуляционных препаратов многопланового действия Траумель С и Цель Т, топических анальгетиков.

Эффективность и безопасность современных фитопрепаратов при заболеваниях костно-мышечной системы доказаны в ряде клинических и экспериментальных исследований. ☺

Литература

1. cra.org/ccc/resources/ccc-led-whitepapers.
2. Jain K.K. Textbook of Personalized Medicine. Springer, New York, 2009.
3. Ginsburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications // Transl. Res. 2009. Vol. 154. № 6. P. 277–287.
4. Chadwick R., O'Connor A. Epigenetics and personalized medicine: prospects and ethical issues // Per. Med. 2013. Vol. 10. № 5. P. 463–471.
5. Heidecker B., Hare J.M. The use of transcriptomic biomarkers for personalized medicine // Heart Fail. Rev. 2007. Vol. 12. № 1. P. 1–11.
6. Weston A.D., Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine // J. Proteome Res. 2004. Vol. 3. № 2. P. 179–196.
7. Man der Greef J., Hankemeier T., McBurney R.N. Metabolomics-based systems biology and personalized medicine: moving towards n = 1 clinical trials? // Pharmacogenomics. 2006. Vol. 7. № 7. P. 1087–1094.
8. Virgin H.W., Todd J.A. Metagenomics and personalized medicine // Cell. 2011. Vol. 147. № 1. P. 44–56.
9. Пальцев М.А. Персонализированная медицина // Наука в России. 2011. № 1. С. 12–20.
10. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // Вестник Российской академии наук. 2012. Т. 67. № 12. С. 4–12.
11. Нормативные правовые акты в сфере обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза // Фармаконадзор. Т. 6. М.: Ремедиум, 2017.
12. Надлежащая фармакоэпидемиологическая практика. М.: Ремедиум, 2017.
13. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.
14. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное использование нестероид-
- ных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.
15. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н. и др. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 5. С. 69–75.
16. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Маев И.В. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при НПВП-гастропатиях // Лечебное дело. 2016. № 3. С. 50–59.
17. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике // Терапевтический архив. 2008. Т. 80. № 5. С. 59–61.
18. Friedly J., Standaert C., Chan L. Epidemiology of spine care: the back pain dilemma // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2010. Vol. 21. № 4. P. 659–677.
19. Litwic A., Edwards M.H., Dennison E.M., Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis // Br. Med. Bull. 2013. Vol. 105. P. 185–199.
20. Zhang Y., Jordan J.M. Epidemiology of osteoarthritis // Clin. Geriatr. Med. 2010. Vol. 26. № 3. P. 355–369.
21. Murphy L., Helmick C.G. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective // Am. J. Nurs. 2012. Vol. 112. № 3. Suppl. 1. P. S13–19.
22. Millar N.L., Murrell G.A., McInnes I.B. Alarmins in tendinopathy: unravelling new mechanisms in a common disease // Rheumatology (Oxford). 2013. Vol. 52. № 5. P. 769–779.
23. Диагностика и лечение боли / под ред. Дж.Х. Ван Роенн, Дж.А. Пэйс, М.И. Преодер. М.: БИНОМ, 2012.
24. www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/.
25. Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 05.02.2016 № 164-р.



26. Боль: практическое руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: РАМН, 2012.
27. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011.
28. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
29. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // Научно-практическая ревматология. 2008. Т. 46. № 4. С. 4–13.
30. Guccione A.A., Felson D.T., Anderson J.J. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study // Am. J. Public Health. 1994. Vol. 84. № 3. P. 351–358.
31. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2015–2016 гг. // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 1. С. 15–21.
32. Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. // Российский журнал боли. 2015. № 3–4 (48). С. 11–18.
33. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Semin. Arthritis Rheum. 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.
34. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf. 2012. Vol. 35. № 12. P. 1127–1146.
35. Barkin R.L., Beckerman M., Blum S.L. et al. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? // Drugs Aging. 2010. Vol. 27. № 10. P. 775–789.
36. Evans J.M., McMahon A.D., McGilchrist M.M. et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study // BMJ. 1995. Vol. 311. № 6996. P. 22–26.
37. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A. et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2007. Vol. 115. № 12. P. 1634–1642.
38. Lussignoli S., Bertani S., Metelmann H. et al. Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats // Complement. Ther. Med. 1999. Vol. 7. № 4. P. 225–230.
39. González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial // Int. J. Clin. Pract. 2013. Vol. 67. № 10. P. 979–989.
40. Böhmer D., Ambrus P. Treatment of sports injuries with Traumeel ointment: a controlled doubleblind study // Biol. Ther. 1992. Vol. 10. P. 290–300.
41. Thiel W., Borho B. Posttraumatische Kniegelenksergüsse und intra-artikuläre Traumeel Injektion // Orthopädische Praxis. 1991. Vol. 11. P. 721–725.
42. Orizola A.J., Vargas F. The efficacy of Traumeel S versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial // Med. Sci. Sports Med. Exerc. 2007. Vol. 39. Suppl. 5. P. S79. Abstr. 858.
43. Wolfarth B., Gonzalez de Vega C. Make an impact on your daily practice: the potential role for a natural multi-target medication // Curr. Med. Res. Opin. 2013. Vol. 29. Suppl. 2. P. 15–19.
44. Schneider C. Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries // Int. J. Gen. Med. 2011. Vol. 4. P. 225–234.

Possibilities of Complex Bioregulatory Drugs in the Treatment of the Musculoskeletal System Diseases

I.S. Dydykina, PhD¹, P.S. Kovalenko, PhD¹, A.V. Naumov, DM, Prof.², Ye.G. Zotkin, DM¹

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Irina Stepanovna Dydykina, dydykina_is@mail.ru

Diseases of the musculoskeletal system, which occurrence and course is accompanied by inflammation and pain, are considered. It is known that traditional pharmacological treatment – analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, other anti-rheumatic drugs are often accompanied by the development of adverse reactions. In some cases, such therapy is prohibited due to the presence of concomitant diseases or taking other drugs.

The urgency of the problem conditions the study of risk factors for side effects, the creation of algorithms for clinical diagnostic and therapeutic and preventive measures, as well as monitoring the safety of the latter. This approach corresponds to basic principles of modern health care: prediction (predict), prevention (prevent), personalization (personalize), participation (participate).

An important component of such measures is the justification of the feasibility and use of bioregulatory drugs with a wide range of use and the high safety profile. Herbs such as Traumeel S and Zeel T can be included in this group.

Key words: treatment of pain and inflammation, diseases of the musculoskeletal system, osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, bioregulatory drugs, phytotherapy, Traumeel S, Zeel T



¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

² Пансионат для ветеранов труда № 1, Москва

Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний

М.С. Елисеев, к.м.н.¹, М.Е. Елисеева, к.м.н.²

Адрес для переписки: Максим Сергеевич Елисеев, elicmax@rambler.ru

Для цитирования: Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40

Рассмотрены причины возникновения гиперурикемии, в том числе влияние таких факторов, как ожирение, метаболический синдром, снижение функции почек, злоупотребление алкоголем, длительный прием препаратов ацетилсалициловой кислоты и диуретиков. Проанализирована роль гиперурикемии в нарушении метаболизма, развитии атеросклероза, заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Продемонстрированы возможности уратснижающей терапии в коррекции гиперурикемии при подагре, а также при бессимптомной гиперурикемии. Обсуждаются перспективы такого лечения в отношении снижения риска кардио- и цереброваскулярных осложнений, прогрессирования почечной недостаточности.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, аллопуринол

Стремительный прогресс медицинской науки в последние десятилетия не мог не затронуть такую проблему, как гиперурикемия. Установлено, что повышение уровня мочевой кислоты неразрывно связано с развитием сердечно-сосудистой патологии и хронической болезни почек, а также с метаболическими нарушениями. Мочевая кислота образуется при метаболизме пуриносодержащих соединений. Большая часть пос-

ледних получается при распаде клеточных структур, меньшая – поступает извне.

При превышении пороговой концентрации мочевой кислоты происходит осаждение ее ионов и формирование кристаллов. Наиболее распространенной формой кристаллизованного урата в организме является моноурат натрия ($\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 - \text{H}_2\text{O}$), в котором молекула урата соединена с одной молекулой натрия и одной – воды [1].

Процессу кристаллизации способствует ряд факторов. Один из них – понижение температуры. Так, по данным исследований *in vitro*, снижение температуры с 37 до 35 °С является достаточным для падения точки растворимости уратов – с 6,8 до 6,0 мг/дл. К другим факторам следует отнести умеренное повышение pH (в пределах 7–9), электролитный состав тканей, наличие и концентрацию некоторых структурных компонентов тканей [2–4]. В настоящее время под гиперурикемией понимается повышение сыровоточного уровня мочевой кислоты, при котором в физиологических условиях происходит ее кристаллизация, – более 6,0 мг/дл, или более 360 мкмоль/л [5]. Данный показатель един для лиц обоего пола. Необходимо отметить, что в большинстве эпидемиологических работ в качестве критерия гиперурикемии использовали значения более 420 мкмоль/л для мужчин и более 360 мкмоль/л для женщин [6]. Если клинические симптомы подагры отсутствуют, гиперурикемию характеризуют как асимптоматическую (бессимптомную). В свою очередь ее подразделяют



на гиперурикемию с и без кристаллов моноурата натрия [7]. Это обусловлено тем, что кристаллы могут быть обнаружены и в отсутствие приступов подагры [8].

Частота встречаемости гиперурикемии обусловлена половозрастными особенностями. Так, распространенность патологии увеличивается после 30 лет у мужчин и после 50 лет у женщин. Прежде всего это связано со снижением количества эстрогенов в период постменопаузы. Известно, что эстрогены обладают урикозурическим действием [9, 10]. В норме у лиц мужского пола в детском возрасте концентрация мочевой кислоты составляет около 208 мкмоль/л, в период пубертата повышается до уровня взрослых и остается в этих пределах до 30 лет. После 30 лет уровень мочевой кислоты продолжает увеличиваться. У женщин до наступления менопаузы уровень мочевой кислоты стабилен, после – начинает повышаться [10]. Помимо эндокринного механизма гендерные различия в отношении заболеваемости обусловлены генетическими, а также внешними факторами (например, меньшим количеством потребляемого алкоголя) [11–13]. Отмечено, что у горожан гиперурикемия встречается чаще, чем у жителей сельской местности. Кроме того, существует связь между развитием патологии и питанием [14].

В Китае распространенность гиперурикемии достигает 6,4% среди лиц среднего и пожилого возраста (7,9% среди мужчин и 4,9% среди женщин) [15], в США – 21,2% среди мужчин и 21,6% среди женщин [16]. В Турции патология отмечается у 12,1% взрослого населения городов (у 19,0% мужчин и 5,8% женщин) [17], в Непале – у 21,42% [18]. Среди жителей Сейшельских островов таковых насчитывается 10,6% (18,4% мужчин и 7,8% женщин) [19]. На острове Ява гиперурикемия встречается у 24,3% населения сельской местности [20]. В Саудовской Аравии – значительно реже: в 8,84% случаев [21]. В Российской Федерации рас-

пространенность гиперурикемии достигает 16,8%, в том числе 25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин [22].

Риск развития гиперурикемии также зависит от этнической и расовой принадлежности. Например, в Новой Зеландии среди представителей маори гиперурикемия встречается чаще, чем среди проживающих на этой территории европейцев – 27,1% мужчин и 26,6% женщин против 9,4 и 10,5% лиц мужского и женского пола соответственно [23]. Среди коренной народности Тайваня аяталов распространенность патологии составляет 49,4%, среди неаборигенов – 27,4% [24].

Патогенез

Исходя из особенностей метаболизма, к причинам возникновения гиперурикемии следует отнести снижение экскреции и/или повышение продукции мочевой кислоты.

Среди факторов риска у лиц среднего и пожилого возраста указывают артериальную гипертензию, метаболический синдром, в том числе ожирение, длительный прием диуретиков и ацетилсалициловой кислоты [25, 26]. Так, снижение экскреции мочевой кислоты ассоциировано с инсулинорезистентностью, являющейся составной частью метаболического синдрома [27]. Продукция мочевой кислоты может повышаться вследствие стимуляции синтеза пуринов, спровоцированной гипертриглицеридемией [28, 29], а также злоупотребления алкоголем [30]. Кроме того, содержащийся в крепких напитках свинец снижает выведение уратов, что может обусловить развитие патологии [30]. Использование диуретиков в большинстве случаев для снижения артериального давления, а не для уменьшения объема циркулирующей крови при декомпенсированной сердечной недостаточности, когда их ведущая роль неоспорима, также способствует повышению распространенности гиперурикемии у лиц среднего и пожило-

го возраста [26, 31]. Еще в 1988 г. J. Takala и соавт. установили, что среднее значение сывороточной концентрации мочевой кислоты у регулярно принимавших мочегонные препараты было достоверно выше [32]. Выдвинутое исследователями предположение о влиянии диуретиков на риск развития подагры получило подтверждение в последующих работах [33]. В частности, было доказано, что воздействие препаратов данной группы на уровень мочевой кислоты обусловлено как повышением реабсорбции, так и уменьшением секреции в почечных канальцах [34]. Нередко развитие гиперурикемии связывают с приемом низких доз аспирина (75–100 мг). Известно, что такая терапия нарушает выведение мочевой кислоты [35].

Безусловно, немаловажную роль в возникновении данного заболевания играет снижение функции почек – как врожденное, так и приобретенное. В последнем случае – вследствие артериальной гипертензии, мочекаменной болезни, приема нефротоксичных препаратов и т.д. [36, 37].

Роль в развитии хронических заболеваний

Подагра

Гиперурикемия является единственным облигатным фактором развития подагры, хотя риск возникновения последней сравнительно невелик. По данным разных авторов, он варьируется от 2 до 36% в течение пяти – десяти лет [38, 39]. Бессимптомное течение гиперурикемии на ранних стадиях более чем в 20% случаев ассоциируется с образованием кристаллов мочевой кислоты в разных органах и тканях [7]. Так, у пациентов, не страдавших подагрой, при оперативном вмешательстве кристаллы моноурата натрия были обнаружены в коронарных артериях, тканях предстательной железы [40]. Системный характер процесса отложения кристаллов моноурата натрия удалось выявить благодаря современным методам диагностики. Однако необходимо отметить,



что чаще таковые формируются в суставах нижних конечностей [8]. Клинически подагра проявляется острым приступом воспаления сустава, возникающим внезапно, чаще в ночные и ранние утренние часы. Острый подагрический артрит, или подагрическая атака, сопровождается интенсивной болью, гиперемией, отеком и гипертермией в области сустава. В большинстве случаев с дебютом подагры ассоциируется воспаление первого плюснефалангового сустава, реже – других суставов нижних конечностей, значительно реже – суставов верхних конечностей. Последняя локализация более характерна для женщин, страдающих остеоартритом, и соответствует топике поражения суставов [41]. Отсутствие в течение длительного периода времени контроля уровня мочевой кислоты провоцирует хронизацию процесса, возникновение тофусов и функциональных нарушений суставов.

Хроническая болезнь почек

Гиперурикемия приводит к снижению функции почек и протеинурии [42, 43].

В исследовании с участием 170 000 пациентов была доказана связь между повышением уровня мочевой кислоты и риском развития терминальной почечной недостаточности [44]. Так, у пациентов с наиболее высокими значениями мочевой кислоты в сыворотке крови (6,0–14,9 мг/дл) риск достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности оказался в два раза выше, чем у больных с наименьшим уровнем мочевой кислоты (0,10–4,17 мг/дл). Скорректированный относительный риск (ОР) составил 2,14 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,65–2,77.

В проспективном когортном исследовании с участием 14 939 корейцев в возрасте от 20 до 84 лет установлено, что при верхних квартилях уровня мочевой кислоты по сравнению с нижними квартилями риск развития хроничес-

кой болезни почек увеличивается. Для мужчин ОР – 2,1 (95% ДИ 1,6–2,9), для женщин – 1,3 (95% ДИ 1,0–1,8). Необходимо отметить, что длительность наблюдения составила 10,2 года [45].

Артериальная гипертензия

Роль гиперурикемии в качестве предиктора артериальной гипертензии доказана достаточно давно [46, 47]. Нарушая внутрипочечную гемодинамику и выделение эндотелиальными клетками оксида азота, мочевая кислота провоцирует вазоконстрикцию и артериосклероз. Кроме того, она становится причиной увеличения жесткости сосудистой стенки [48–51].

Доказано, что на фоне гиперурикемии скорректированный ОР артериальной гипертензии составил 1,41 (95% ДИ 1,23–1,58) [52].

A.L. Gaffo и соавт. у 25-летних представителей обоего пола обнаружили значительную связь между повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и развитием артериальной гипертензии. Она прослеживалась даже при умеренной гиперурикемии – уровне мочевой кислоты менее 6,8 мг/дл (404 мкмоль/л) [53].

Сердечно-сосудистые заболевания

Мочевая кислота стимулирует выработку ангиотензина II, окислительный стресс и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [54]. Таким образом она оказывает влияние на выраженность сердечной недостаточности [55] и риск смерти от сердечно-сосудистой патологии [56, 57].

Кроме того, у пациентов с подагрой доказана роль мочевой кислоты в ремоделировании клеток миокарда и развитии фибрилляции предсердий [58, 59].

Ожирение

и метаболический синдром

Ассоциация гиперурикемии с ожирением в рамках метаболического синдрома обусловлена влиянием мочевой кислоты на развитие хронического субклинического воспаления в жировой

ткани и резистентности к инсулину [60].

Связь между гиперурикемией и метаболическим синдромом, в частности с его классическими компонентами – абдоминальным ожирением, гипертриглицеридемией, гипергликемией и артериальной гипертензией, доказана не только у лиц подросткового возраста [61], но и у лиц пожилого возраста. Согласно результатам когортного исследования, проведенного A.F. Cicero и соавт., у пациентов старше 60 лет уровень мочевой кислоты коррелировал с основными компонентами метаболического синдрома. Кроме того, он служил предиктором последнего. У женщин при пороговых значениях мочевой кислоты в сыворотке крови (среднепопуляционные значения) более 4,8 мг/дл, или 286 мкмоль/л, отношение шансов развития метаболического синдрома составило 2,12 (95% ДИ 1,55–2,90). У мужчин при значениях мочевой кислоты более 5,6 мг/дл, или 333 мкмоль/л, – 2,59 (95% ДИ 1,58–4,24) [61].

В здоровой популяции повышенный уровень мочевой кислоты ассоциируется с потенциальным риском развития указанных состояний. T. da Silva Ferreira и соавт. на примере 149 здоровых жителей Бразилии в возрасте 20–55 лет доказали, что повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови следует рассматривать в качестве критерия неблагоприятного метаболического фенотипа, развития окислительного стресса и нарушения функции эндотелия [62].

L. Pasifico и соавт. выявили корреляцию между значениями мочевой кислоты и атеросклерозом сонных артерий у детей, страдающих ожирением. Толщина комплекса «интима – медиа» каротидных артерий значительно увеличивалась при четвертом квартиле уровня мочевой кислоты по сравнению с первым, вторым и третьим квартилями – 0,61 (95% ДИ 0,58–0,64) против 0,49 (0,46–0,53), 0,53 (0,49–0,56) и 0,55 (0,52–0,59) соответственно,



$p < 0,01$. Влияние уровня мочевой кислоты на толщину комплекса «интима – медиа» оставалось выраженным при проведении мультивариантного анализа с корректировкой на возраст, пол, пубертатную стадию, уровень креатинина ($p < 0,01$) [63].

Гиперурикемия и риск смерти

Результаты первых работ, посвященных влиянию гиперурикемии на риск смерти, оказались противоречивыми. Благодаря последним работам удалось получить более точные данные. Так, в метаанализе, проведенном T. Zuo и соавт., статистически значимое увеличение риска общей смерти и развития сердечно-сосудистой патологии ассоциировалось с гиперурикемией [64]. Доказано также, что повышение мочевой кислоты на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти (смерти от всех причин) на 9% и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 20% [65]. S.P. Jurashek и соавт., проанализировав 3980 случаев смертей за 23 года, пришли к выводу, что высокий уровень мочевой кислоты ассоциируется с более ранней смертью. В качестве основной причины смерти при наивысших значениях мочевой кислоты указана хроническая болезнь почек [66].

Длительно неконтролируемая гиперурикемия в силу связанных с ней сердечно-сосудистых, ренальных и метаболических расстройств признана одной из ведущих причин высокой смертности среди пациентов с подагрой [67].

Лечение гиперурикемии и подагры

Поскольку в настоящее время гиперурикемия рассматривается как патологическое состояние, ассоциированное с сердечно-сосудистой и ренальной патологией, а также метаболическими расстройствами, основной задачей терапии является достижение целевых значений мочевой кислоты в сыворотке крови и их пожизненное поддержание.

Грамотно подобранная терапия позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с подагрой, уменьшить частоту приступов артрита вплоть до полного их прекращения, стабилизировать течение сопутствующей патологии [68–71].

Необходимым компонентом лечения гиперурикемии и подагры является изменение образа жизни, что позволяет также скорректировать артериальное давление, гипергликемию, гиперлипидемию, массу тела. Немедикаментозные методы коррекции уровня мочевой кислоты включают ограничение приема богатой пуринами пищи животного происхождения, алкоголя, сахаросодержащих напитков, добавление в рацион овощей, молочных продуктов [72].

Однако немедикаментозные методы эффективны лишь при длительном и комплексном воздействии, поэтому нередко назначаются совместно с лекарственной терапией [73].

Согласно обновленным международным рекомендациям, начинать уратснижающую терапию сразу после установления диагноза «подагра» необходимо у пациентов в возрасте менее 40 лет, при сыровоточном уровне мочевой кислоты более 8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или наличии сопутствующих заболеваний (почечной недостаточности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности) [70]. В остальных случаях медикаментозное лечение инициируют при рецидивах артрита (два и более раза в год), наличии тофусов, уратной артропатии, уратном нефролитиазе.

Цель терапии – предотвращение образования кристаллов моноурата натрия и растворение уже сформированных посредством поддержания уровня мочевой кислоты менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л). При образовании тофусов (вне зависимости от локализации), подагрической артропатии или частых приступах артрита целевой считается концентрация менее 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [74].

Препаратом первой линии является аллопуринол. Он снижает уровень мочевой кислоты за счет подавления эндогенной продукции ксантиноксидазы (уменьшения окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты).

Начальная доза аллопуринола составляет 50–100 мг/сут, каждые две – четыре недели она повышается до достижения целевых значений терапии [70]. При правильном титровании дозы эффект отмечается практически в 70% случаев [75–77].

В случае неэффективности аллопуринола в максимальных дозах, а также при снижении функции почек альтернативой может стать фебуксостат – селективный ингибитор ксантиноксидазы. Суточная доза препарата может варьироваться от 40 до 120 мг.

Необходимо отметить, что именно эффективная уратснижающая терапия способна уменьшить потребность в медицинской помощи и смертность среди больных подагрой [78, 79].

По данным A. Shoji и соавт., снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6 мг/дл позволяет уменьшить частоту и предотвратить новые подагрические атаки [80]. Напротив, неэффективная уратснижающая терапия приводит к хронизации заболевания, увеличению его тяжести, частоты новых приступов артрита, а также риска развития коморбидной патологии, сердечно-сосудистой и общей смерти [81–84].

G. Levy и соавт. установили, что медикаментозное снижение мочевой кислоты менее 6 мг/дл позволяет замедлить прогрессирование хронической болезни почек [85]. Согласно результатам исследования M. Goicoechea и соавт., у пациентов, принимавших аллопуринол в дозе 100 мг/дл в среднем семь лет, достоверно реже развивались почечная недостаточность, определяемая как начало проведения диализа, двукратное увеличение концентрации креатинина или снижение почечной



фильтрации на 50%. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении сердечно-сосудистой патологии (инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарных артерий или стенокардии, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярной болезни, заболеваний периферических сосудов) [86].

Регрессионный анализ позволил установить связь между приемом аллопуринола и снижением как систолического, так и диастолического артериального давления, зависимость гипотензивного эффекта от дозы аллопуринола у пожилых пациентов ($p < 0,001$) [87]. Проведенный в 2016 г. метаанализ показал, что аллопуринол, назначенный для коррекции гиперурикемии, снижал систолическое и диастолическое артериальное давление независимо от приема гипотензивных препаратов. Кроме того, такая терапия способствовала снижению уровня креатинина в крови [88].

В настоящее время активно обсуждается роль аллопуринола в профилактике цереброваскулярной патологии. Так, согласно результатам исследования «случай – контроль», проведенного в Тайване, длительное лечение аллопуринолом ассоциировалось со снижением риска ишемических атак в случае цереброваскулярной болезни. Основную группу данного исследования составили 14 937 пациентов от 20 до 84 лет, контрольную – такое же количество лиц такого же возраста [89].

Необходимо отметить, что на данный момент времени существуют разные алгоритмы контроля уров-

ня мочевой кислоты. Наиболее перспективными представляются изложенные в экспертном заключении европейских ученых по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией, подверженных высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [90]. Стратегия ведения таких пациентов предполагает пять этапов. *Этап 1.* Снижение мочевой кислоты менее 5 мг/дл при высоком сердечно-сосудистом риске. Последний устанавливается при наличии не менее двух из следующих факторов: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек. Достижение уровня мочевой кислоты менее 6 мг/дл – для пациентов в отсутствие указанных выше факторов риска.

Этап 2. Контроль заболеваний, являющихся факторами риска повышения уровня мочевой кислоты: сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома, хронической почечной недостаточности. Необходимо отметить, что эксперты подчеркивают значимость стабилизации сопутствующей патологии как неотъемлемой части коррекции гиперурикемии, при этом они затрагивают проблему длительного использования для лечения коморбидных заболеваний препаратов, негативно влияющих на обмен мочевой кислоты, прежде всего малых доз аспирина и диуретиков.

Этап 3. Формирование системы долговременного контроля уровня мочевой кислоты, включающей

профилактические и лечебные мероприятия. Речь, в частности, идет о повышении осведомленности пациентов о гиперурикемии и связанных с ней сопутствующих заболеваниях, приверженности лечению, об осознанном подходе к модификации внешних факторов, способствующих развитию патологии. К таковым относятся снижение и поддержание на нормальном уровне массы тела, соблюдение умеренной физической активности и рекомендаций по диете.

Этап 4. Медикаментозная коррекция гиперурикемии ингибиторами ксантиноксидазы как препаратами первого ряда (аллопуринол 100 мг/сут, затем титрование до 300–600 мг/сут для достижения целевого уровня мочевой кислоты).

Этап 5. Контроль мочевой кислоты с помощью комбинированной терапии аллопуринолом и урикозуриками в отсутствие достижения целевого уровня на монотерапии аллопуринолом, а также альтернативной терапии бензбромароном в случае непереносимости аллопуринола, выраженного снижения функции почек, не позволяющего назначить адекватную дозу последнего.

Заключение

Выявление патогенетической взаимосвязи между гиперурикемией и рядом хронических заболеваний открывает новые возможности коррекции и профилактики последних – посредством контроля уровня мочевой кислоты. Данное направление, несомненно, является перспективным и требует более глубокого изучения. ☺

Литература

1. Mandel N.S., Mandel G.S. Monosodium urate monohydrate, the gout culprit // J. Am. Chem. Soc. 1976. Vol. 98. № 8. P. 2319–2323.
2. Loeb J.N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate // Arthritis Rheum. 1972. Vol. 15. № 2. P. 189–192.
3. Chhana A., Lee G., Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review // BMC Musculoskelet. Disord. 2015. Vol. 16. ID 296.
4. Mandal A.K., Mount D.B. The molecular physiology of uric acid homeostasis // Annu. Rev. Physiol. 2015. Vol. 77. P. 323–345.
5. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions // Curr. Opin. Rheumatol. 2014. Vol. 26. № 2. P. 186–191.
6. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. Harper's Illustrated Biochemistry. Molecular Physiology. 2003.
7. Dalbeth N., House M.E., Aati O. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 5. P. 908–911.

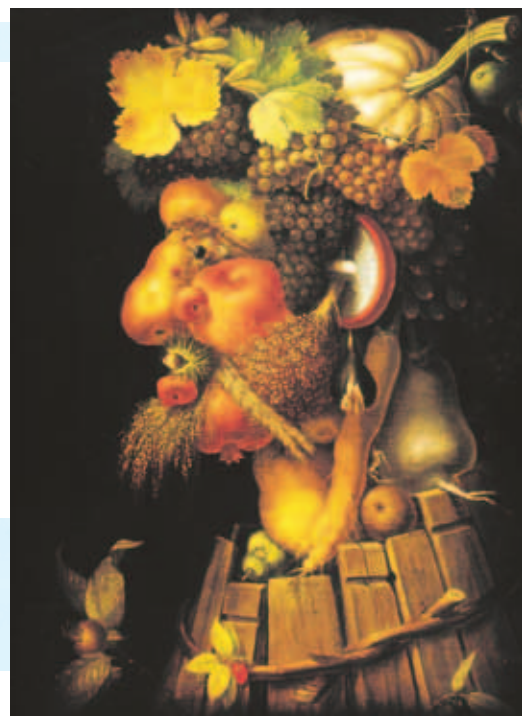
Аллопуринол-ЭГИС

аллопуринол 100 мг N50, 300 мг N30

Лидер* среди препаратов
для снижения мочевой кислоты в крови^{1,2}



Уровень мочевой кислоты³
<360 мкмоль/л



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллопуринол-ЭГИС

Регистрационное удостоверение П № 012684/01. Торговое название: Аллопуринол-ЭГИС. Международное непатентованное

название: аллопуринол. Фармакотерапевтическая группа: противоподагрическое средство — ксантиноксидазы ингибитор.

ПОКАЗАНИЯ. Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например, подагрический артрит, кожные тофусы, нефролитиаз) или предполагаемом клиническом риске их накопления. К основным клиническим состояниям, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся: идиопатическая подагра; мочекаменная болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты); острая мочекишечная непроходимость; опухолевые заболевания и миелопролиферативный синдром с высокой скоростью обновления клеточной популяции, когда гиперурикемия возникает спонтанно или после проведения цитотоксической терапии; определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты. Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикозурии, при неэффективности диетотерапии и повышенного потребления жидкости. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет, беременность, период грудного вскармливания. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** При нарушении функции печени, гипотиреозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии, первичном гемохроматозе, одновременном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или диуретиков, детский возраст, пожилой возраст, нарушение функции почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. Частота развития нежелательных явлений увеличивается при нарушениях функций почек и (или) печени. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* частые: сыпь; у пациентов, принимающих аллопуринол, наиболее распространены нежелательные реакции со стороны кожи. На фоне терапии препаратом эти реакции могут развиваться в любое время. Кожные реакции могут проявляться зудом, макулопапулезными и чешуйчатыми высыпаниями. При развитии подобных реакций терапию аллопуринолом необходимо немедленно прекратить. Если реакция со стороны кожи носит легкий характер, то после исчезновения этих изменений можно возобновить прием аллопуринола в меньшей дозе (например, 50 мг в сутки). Впоследствии дозу можно постепенно увеличить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами:

Пациенты, принимающие препарат, не должны управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает неблагоприятного влияния на соответствующие способности. **КОД АТХ:** M04AA01.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата



Реклама АЛР_2018_08/2018

1. Инструкция по медицинскому применению препарата

Аллопуринол-ЭГИС

2. Россия, IMS, ноябрь 2017

3. М.С. Елисеев «Новые международные рекомендации по диагностике

и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы»;

Научно-практическая ревматология 2014;52(2):141—146

* по продажам в упаковках и деньгах

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8

Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



8. Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout // *Adv. Ther.* 2015. Vol. 32. № 1. P. 31–41.
9. Liu B., Wang T., Zhao H.N. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis // *BMC Public Health*. 2011. Vol. 11. ID 832.
10. Antón F.M., García Puig J., Ramos T. et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate // *Metabolism*. 1986. Vol. 35. № 4. P. 343–348.
11. Becker M.A., Levinson D. Clinical gout and pathogenesis of hyperuricemia // *Arthritis and Allied Conditions* / ed. W.I. Koopman. 13th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. P. 2041–2072.
12. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия // *Научно-практическая ревматология*. 2011. Т. 49. № 6. С. 28–31.
13. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой) // *Терапевтический архив*. 2011. Т. 83. № 5. С. 57–61.
14. Nakanishi N., Okamoto M., Yoshida H. et al. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers // *Eur. J. Epidemiol.* 2003. Vol. 18. № 6. P. 523–530.
15. Liu R., Han C., Wu D. et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. ID 762820.
16. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 10. P. 3136–3141.
17. Sari I., Akar S., Pakoz B. et al. Hyperuricemia and its related factors in an urban population, Izmir, Turkey // *Rheumatol. Int.* 2009. Vol. 29. № 8. P. 869–874.
18. Kumar S., Singh A.R., Takhelmayum R. et al. Prevalence of hyperuricemia in Chitwan District of Nepal // *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*. 2010. Vol. 6. № 2. P. 18–23.
19. Conen D., Wietlisbach V., Bovet P. et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country // *BMC Public Health*. 2004. Vol. 4. ID 9.
20. Darmawan J., Valkenburg H.A., Muirden K.D., Wigley R.D. The epidemiology of gout and hyperuricemia in a rural population of Java // *J. Rheumatol.* 1992. Vol. 19. № 10. P. 1595–1599.
21. Al-Arfaj A.S. Hyperuricemia in Saudi Arabia // *Rheumatol. Int.* 2001. Vol. 20. № 2. P. 61–64.
22. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. № 10 (2). С. 153–159.
23. Klemp P., Stansfield S.A., Castle B., Robertson M.C. Gout is on the increase in New Zealand // *Ann. Rheum. Dis.* 1997. Vol. 56. № 1. P. 22–26.
24. Huang C.L., Chen K.T. An epidemiological survey of hyperuricemia among the Atayals of Nanao Township, Iian county // *Epidemiology Bulletin*. 1996. Vol. 12. № 5. P. 71–81.
25. Насонова В.А., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой // *Современная ревматология*. 2007. Т. 1. № 1. С. 31–36.
26. Елисеева М.Е., Елисеев М.С., Цурко В.В. Факторы риска подагры в пожилом и старческом возрасте (предварительные данные) // *Доктор.Ру*. 2011. № 7 (66). С. 42–44.
27. Rathmann W., Funkhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults // *Ann. Epidemiol.* 1998. Vol. 8. № 4. P. 250–261.
28. De Oliveira E.P., Burini R.C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012. Vol. 4. ID 12.
29. Li C., Hsieh M.C., Chang S.J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013. Vol. 25. № 2. P. 210–216.
30. Eastmond C.J., Garton M., Robins S., Riddoch S. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers // *Br. J. Rheum.* 1995. Vol. 34. № 8. P. 756–759.
31. Steele T.H., Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man // *Am. J. Med.* 1969. Vol. 47. № 4. P. 564–574.
32. Takala J., Anttila S., Gref C.G., Isomaki H. Diuretics and hyperuricemia in the elderly // *Scan. J. Rheumatol.* 1988. Vol. 17. № 3. P. 155–160.
33. McAdams-De Marco M.A., Maynard J.W., Baer A.N. et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. № 1. P. 121–129.
34. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Якунина И.Я., Насонова В.А. Диагноз подагра – противопоказание для назначения диуретиков // *Фарматека*. 2003. № 5. С. 67–70.
35. Caspi D., Lubart E., Graff E. et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients // *Arthritis Rheum.* 2000. Vol. 43. № 1. P. 103–108.
36. Satirapoj B., Supasyndh O., Chairasert A. et al. Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a Southeast Asian population // *Nephrology (Carlton)*. 2010. Vol. 15. № 2. P. 253–258.
37. Martín N.E., Nieto V.G. Hypouricemia and tubular transport of uric acid // *Nefrologia*. 2011. Vol. 31. № 1. P. 44–50.
38. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study // *J. Rheumatol.* 2000. Vol. 27. № 6. P. 1501–1505.
39. Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., McNamara P.M. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study // *Am. J. Med.* 1967. Vol. 42. № 1. P. 27–37.



40. Park J.J., Roudier M.P., Soman D. *et al.* Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4. № 7. ID e005308.
41. Елиусев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры // *ПМЖ*. 2015. Т. 23. № 7. С. 410–414.
42. Kang D.H., Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease // *Semin. Nephrol.* 2005. Vol. 25. № 1. P. 43–49.
43. Johnson R.J., Bakris G.L., Borghi C. *et al.* Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation // *Am. J. Kidney Dis.* 2018. Vol. 71. № 6. P. 851–865.
44. Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E. *et al.* Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 4. P. 342–350.
45. Mok Y., Lee S.J., Kim M.S. *et al.* Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27. № 5. P. 1831–1835.
46. Wu X.W., Lee C.C., Muzny D.M., Caskey C.T. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989. Vol. 86. № 23. P. 9412–9416.
47. Kuwabara M., Niwa K., Nishi Y. *et al.* Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension // *Hypertens. Res.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 785–789.
48. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C. *et al.* Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 56. № 2. P. 264–272.
49. Atar A.I., Yilmaz O.C., Akın K. *et al.* Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study // *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013. Vol. 13. № 2. P. 139–145.
50. Mehta T., Nuccio E., McFann K. *et al.* Association of uric acid with vascular stiffness in the Framingham Heart Study // *Am. J. Hypertens.* 2015. Vol. 28. № 7. P. 877–883.
51. Cicero A.F., Rosticci M., Fogacci F. *et al.* High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects // *Eur. J. Intern. Med.* 2017. Vol. 37. P. 38–42.
52. Grayson P.C., Kim S.Y., la Valley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res.* 2011. Vol. 63. № 1. P. 102–110.
53. Gaffo A.L., Jacobs D.R. Jr., Sijtsma F. *et al.* Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the coronary artery risk development in young adults cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 8. P. 1321–1327.
54. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. *et al.* Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // *J. Hypertens.* 2008. Vol. 26. № 2. P. 269–275.
55. Khan A., Shah M.H., Khan S. *et al.* Serum Uric Acid level in the severity of Congestive Heart Failure (CHF) // *Pak. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 33. № 2. P. 330–334.
56. Huang W.M., Hsu P.F., Cheng H.M. *et al.* Determinants and prognostic impact of hyperuricemia in hospitalization for acute heart failure // *Circ. J.* 2016. Vol. 80. № 2. P. 404–410.
57. Memon A.G., Shah I.H., Kumar S. Uric acid levels association with different risk factors of acute MI // www.semanticscholar.org/paper/Uric-Acid-Levels-Association-with-Different-Risk-of-Memon-Shah/d1df791d8ae646acd45b3fe43ceed7ff5357e2f1.
58. Mantovani A., Rigolon R., Civettini A. *et al.* Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring // *J. Endocrinol. Invest.* 2018. Vol. 41. № 2. P. 223–231.
59. Kuwabara M., Niwa K., Nishihara S. *et al.* Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 231. P. 137–142.
60. Baldwin W., McRae S., Marek G. *et al.* Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome // *Diabetes.* 2011. Vol. 60. № 4. P. 1258–1269.
61. Cicero A.F.G., Fogacci F., Giovannini M. *et al.* Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. № 1. ID 11529.
62. Ferreira T.D.S., Fernandes J.F.R., Araújo L.D.S. *et al.* Serum uric acid levels are associated with cardiometabolic risk factors in healthy young and middle-aged adults // *Arq. Bras. Cardiol.* 2018. Vol. 111. № 6. P. 833–840.
63. Pacifico L., Cantisani V., Anania C. *et al.* Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160. № 1. P. 45–52.
64. Zuo T., Liu X., Jiang L. *et al.* Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016. Vol. 16. № 1. ID 207.
65. White J., Sofat R., Hemani G. *et al.* Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. Vol. 4. № 4. P. 327–336.
66. Juraschek S.P., Tunstall-Pedoe H., Woodward M. Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 233. № 2. P. 623–629.
67. Kuo C.F., Luo S.F. Gout: risk of premature death in gout unchanged for years // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017. Vol. 13. № 4. P. 200–201.
68. Joo K., Kwon S.R., Lim M.J. *et al.* Prevention of comorbidity and acute attack of gout by uric acid lowering therapy // *J. Korean. Med. Sci.* 2014. Vol. 29. № 5. P. 657–661.
69. Pascual E., Sivera F. Why is gout so poorly managed? // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 10. P. 1269–1270.
70. Richette P., Doherty M., Pascual E. *et al.* 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 1. P. 29–42.
71. Aung T., Myung G., FitzGerald J.D. *et al.* Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for

ревматология



- patients with gout // Patient Prefer. Adherence. 2017. Vol. 11. P. 795–800.
72. Желябина О.В., Елисеев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55. № 4. С. 436–445.
 73. Dessein P.H., Stanwix A.E., Shipton E.A. et al. Dislipidemia and insulin resistance in gout: sufficiently common to be considered in the evaluation and management of every patient. III African League Against Rheumatism (AFLAR) Conference. Cape Town, South Africa, September 1999. Cape Town: Ukenza, 1999.
 74. Perez-Ruiz F., Moreno-Lledó A., Urionaguena I., Dickson A.J. Treat to target in gout // Rheumatology (Oxford). 2018. Vol. 57. Suppl. 1. P. i20–i26.
 75. Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M.L. et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 9. P. 1522–1528.
 76. Corbett E.J.M., Pentony P., McGill N.W. Achieving serum urate targets in gout: an audit in a gout-oriented rheumatology practice // Int. J. Rheum. Dis. 2017. Vol. 20. № 7. P. 894–897.
 77. Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 2. С. 16–22.
 78. Perez-Ruiz F., Richette P., Stack A. et al. Failure to reach serum urate target is associated with elevated mortality in gout // acrabstracts.org/abstract/failure-to-reach-serum-urate-target-is-associated-with-elevated-mortality-in-gout/.
 79. Li-Yu J., Clayburne G., Sieck M. et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? // J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. № 3. P. 577–580.
 80. Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 51. № 3. P. 321–325.
 81. Sarawate C.A., Patel P.A., Schumacher H.R. et al. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data // J. Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 12. № 2. P. 61–65.
 82. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J.I. et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout // Arthritis Rheum. 2002. Vol. 47. № 4. P. 356–360.
 83. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 5. С. 10–15.
 84. Chen J.H., Lan J.L., Cheng C.F. et al. Effect of urate-lowering therapy on the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with gout: a case-matched cohort study // J. Rheumatol. 2015. Vol. 42. № 9. P. 1694–1701.
 85. Levy G., Shi J.M., Cheetham T.C., Rashid N. Urate-lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease // Perm. J. 2018. Vol. 22. ID 17-142.
 86. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U. et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial // Am. J. Kidney Dis. 2015. Vol. 65. № 4. P. 543–549.
 87. Beattie C.J., Fulton R.L., Higgins P. et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension // Hypertension. 2014. Vol. 64. № 5. P. 1102–1107.
 88. Qu L.H., Jiang H., Chen J.H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis // Ann. Med. 2017. Vol. 49. № 2. P. 142–156.
 89. Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F. et al. Case-control study examining the association between allopurinol use and ischemic cerebrovascular disease // J. Investig. Med. 2019. Vol. 67. № 1. P. 48–51.
 90. Borghi C., Tykarski A., Widecka K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk // Cardiol. J. 2018. Vol. 25. № 5. P. 545–563.

Modern Aspects of Pathogenesis and Correction of Hyperuricemia and Associated Conditions

M.S. Yeliseyev, PhD¹, M.Ye. Yeliseyeva, PhD²

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² Boarding House for Veterans of Labor № 1, Moscow

Contact person: Maksim Sergeevich Yeliseyev, elicmax@rambler.ru

Discussed the reasons of hyperuricemia occurrence, including the influence of such factors as obesity, metabolic syndrome, decreased kidney function, alcohol abuse, long-term use of acetylsalicylic acid and diuretics. Analyzed the role of hyperuricemia in metabolic disorders, atherosclerosis, cardiovascular and kidney diseases. Demonstrated ability urates decreasing therapy in the correction of hyperuricemia in gout and as well in asymptomatic hyperuricemia. Besides, the prospects of such treatment in terms of reducing the risk of cardio- and cerebrovascular complications, progression of renal failure are discussed.

Key words: uric acid, hyperuricemia, gout, allopurinol

11-13 СЕНТЯБРЯ 2019

МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

5 ЛЕТ ЕДИНСТВА ЛАБОРАТОРНОГО СООБЩЕСТВА РОССИИ

- **9000 СЛУШАТЕЛЕЙ**
- **450 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных
- **160 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного оборудования и расходных материалов
- **120 МЕРОПРИЯТИЙ** – научные секции, панельные дискуссии, круглые столы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, интерактивные семинары, менторские сессии

ПЛЕНАРНАЯ ЛЕКЦИЯ

- Ключевые вызовы и направления развития системы здравоохранения России

ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- Персонализированная медицина
- Клиническая хромато-масс-спектрометрия
- Молекулярная диагностика
- Клиническая цитология
- Клиническая гемостазиология
- Форум по обращению медицинских изделий
- Экономика и организация лабораторной службы

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

- По онкологии, кардиологии, эндокринологии, инфекционным заболеваниям и другим дисциплинам

НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Лабораторная диагностика нарушения функций ЦНС
- Проблемы метаболического синдрома
- Лабораторная диагностика в педиатрии



V МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- Постерная зона
- Галерея art lab – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- Фотовыставка «Лабораторный город и его жители»
- Музыка и искусство



СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- День СНГ
- Премия в области лабораторной медицины им. В.В. Меншикова



Реклама

ОРГКОМИТЕТ:
АССОЦИАЦИЯ «ФЛМ»



+7 (499) 348-21-06
congress@fedlab.ru
www.congress.fedlab.ru





Псориатический артрит: фокус на таргетную терапию

Т.В. Коротаева, д.м.н., Ю.Л. Корсакова, к.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Викторовна Коротаева, tatianakorotaeva@gmail.ru

Для цитирования: Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: фокус на таргетную терапию // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 42–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-8-42-50

Псориатический артрит – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов. Патология, как правило, развивается у больных псориазом. Выбор терапии осуществляется с учетом тяжести проявлений заболевания, наличия коморбидных состояний. В настоящее время для лечения псориатического артрита применяют лекарственные средства, относящиеся к разным группам: симптоматические препараты, синтетические и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты. Такое лечение направлено на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, замедление рентгенологического прогрессирования деструктивных процессов в суставах, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, снижение риска развития коморбидных патологий.

Ключевые слова: псориатический артрит, синтетические и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (СпА), которое обычно развивается у больных псориазом (Пс). Течение ПсА сопровождается различной мультиморбидной патологией. В настоящее время ПсА рассматривается в качестве компонента псориатической болезни [1]. Выбор терапии зависит от доминанты и активности клинических

проявлений ПсА, наличия факторов неблагоприятного прогноза, особенно структурных повреждений суставов и сопутствующих заболеваний.

Целью терапии ПсА являются достижение ремиссии или минимальной активности основных симптомов, замедление рентгенологического прогрессирования деструктивных процессов в суставах, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска

развития коморбидных заболеваний [2].

При всех формах СпА применяют терапевтическую концепцию «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target – T2T) [2]. Это подразумевает назначение активной противовоспалительной терапии в момент установления диагноза, регулярный и объективный контроль состояния пациента, изменение схемы терапии. Данная стратегия продемонстрировала высокую эффективность при ранних формах ПсА, то есть при длительности течения менее двух лет.

При ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), вводимые главным образом внутрисуставно и/или околосуставно (ВСГКС), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) – метотрексат (МТ), сульфасалазин (ССЗ), лефлуномид (ЛЕФ), циклоспорин А (ЦсА), таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) – апремиласт (АПР), тофацитиниб (ТОФА) и современные биологические базисные противовоспалительные препараты (бБПВП) или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). К последним, в частности, относятся ингибиторы фактора некроза опухоли α (TNF- α) – адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), инф-



ликсимаб (ИНФ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), этанерцепт (ЭТЦ), ингибитор интерлейкинов (IL) 12 и 23 устекинумаб (УСТ), ингибитор IL-17А секукинумаб (СЕК). Медикаментозное лечение прежде всего предполагает назначение НПВП и ВСГКС. Такая терапия способствует уменьшению симптомов артрита, энтезита, спондилита и дактилита. При низкой активности ПсА возможно применение НПВП в виде монотерапии. Следует учитывать, что указанные препараты не оказывают терапевтического воздействия на Пс, не влияют на образование эрозий суставов. Системные ГКС при ПсА следует использовать с осторожностью, в максимально низких эффективных дозах, поскольку на их фоне может обостриться Пс [3, 4]. При умеренной и высокой активности ПсА, а также наличии факторов неблагоприятного прогноза (эрозии, полиартрит, повышение скорости оседания эритроцитов или уровня С-реактивного белка и/или клинически значимые внесуставные проявления) показаны СБПВП [5]. В случае неэффективности и непереносимости СБПВП применяют ГИБП, которые селективно подавляют биологические эффекты TNF-α, IL-12/23, IL-17А. Внедрение в клиническую практику ГИБП коренным образом изменило парадигму терапии пациентов с ПсА и Пс. Препараты данной группы обеспечивают подавление воспаления как в костно-суставном аппарате, так и в коже, задерживают структурные повреждения суставов. Не так давно в клиническую практику были введены новые эффективные препараты – ингибитор фосфодиэстеразы 4 АПР и ингибитор янускиназ ТОФА. Они относятся к тСБПВП. Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты блокируют передачу воспалительного сигнала внутрь клетки, что приводит к модулированию противовоспалительного ответа.

Синтетические базисные противовоспалительные препараты

Метотрексат

Метотрексат имеет наиболее долгую историю применения при ПсА. Его назначают при высокой активности заболевания и неэффективности НПВП. Однако следует учитывать, что СБПВП, включая МТ, неэффективны при аксиальном спондилите и недостаточно эффективны в отношении энтезитов. МТ рекомендуется как препарат первой линии в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [3]. По мнению ряда исследователей, у пациентов с ПсА метотрексат в дозе 15 мг/сут эффективнее, чем в более низких дозах [6].

Лечение МТ начинают с 10 мг/нед с увеличением дозы на 5 мг каждые две – четыре недели до 25 мг/нед (в зависимости от эффективности и переносимости лечения). Такая терапия способствует уменьшению активности периферического артрита, дактилита. Целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы МТ в связи с большей биодоступностью и меньшим риском возникновения нежелательных реакций (НР) [5].

При назначении МТ обязателен прием фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг/нед. К наиболее частым НР относят лейкопению, тромбоцитопению, гепатотоксичность, тошноту, рвоту, афтозный стоматит.

При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) следует использовать другие СБПВП.

Сульфасалазин

Сульфасалазин оказывает положительное влияние на периферический артрит и функциональные возможности больных ПсА [7]. Однако данный препарат не способен замедлить прогрессирование деструктивных изменений в суставах [8].

Лечение ССЗ начинают с 500 мг/сут. Ежедневно дозу препарата увеличивают на 500 мг до достижения лечебной дозы –

2 г/сут. В отсутствие эффекта через 12–16 недель ее повышают до 3 г/сут.

На фоне приема ССЗ могут отмечаться повышение уровня трансаминаз в крови, креатинина, снижение количества клеток крови, гастралгии.

При проведении такого лечения рекомендуется принимать до 2–2,5 л воды в день. Это позволит снизить риск камнеобразования.

Лефлуномид

Данный препарат оказывает положительное влияние на воспалительные процессы в суставах и коже при ПсА. В международном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании TOPAS эффективность ЛЕФ доказана на основании критериев ответа на терапию при ПсА (Psoriatic Arthritis Response Criteria – PsARC), модифицированных критериев Американской коллегии ревматологов 20 (American College of Rheumatology – ACR) и значений индекса тяжести поражения Пс (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) [9–11].

Лефлуномид может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ [12].

Препарат назначают в дозе 20 мг/сут с предшествующей нагрузочной дозой 100 мг/сут в течение трех дней.

Терапия ЛЕФ характеризуется как низкотоксичная.

Однако при применении ЛЕФ могут наблюдаться гепатотоксичность, повышение артериального давления, реж – диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз [13].

Циклоспорин А

Циклоспорин А эффективен при периферическом артрите и Пс. Доказана эффективность данного препарата в комбинации с МТ и ингибиторами TNF-α [14, 15].

Препарат назначают из расчета 2,5–5 мг/кг/сут, в минимальное эффективное время, но не более двух лет. Это связано с потенциальным нефротоксическим и гепатотоксическим



воздействием, а также с сердечно-сосудистым риском.

Сочетанное применение МТ и ЦсА не рекомендуется из-за высокого риска развития НР.

Генно-инженерные биологические препараты

Всем пациентам с активным ПсА, неэффективностью и/или непереносимостью СБПВП или тСБПВП, не достигшим ремиссии и/или минимальной активности заболевания на фоне терапии указанными препаратами в течение трех – шести месяцев, а также при наличии или появлении эрозий суставов, несмотря на прием СБПВП или тСБПВП, показаны ГИБП [5].

В настоящее время для лечения ПсА в Российской Федерации зарегистрированы ингибиторы TNF-α (АДА, ГЛМ, ИНФ, ЦЗП и ЭТЦ), моноклональные антитела к IL-12/23 (УСТ) и IL-17 (СЕК). Терапия ГИБП ассоциируется с уменьшением активности артрита, энтезита, дактилита, спондилита и Пс, а также с замедлением рентгенологического прогрессирования изменений в суставах и улучшением функционального состояния больных.

Эффективность этих препаратов доказана в рандомизированных клинических исследованиях (табл. 1) [16–36].

Согласно данным метаанализов и регистров реальной клинической практики, ингибиторы TNF-α демонстрируют сопоставимую эффективность и безопасность при длительном применении [37]. При ПсА препараты данной группы можно использовать как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ.

При выборе ГИБП следует учитывать ряд факторов: активность периферического артрита, дактилита, спондилита, энтезита и Пс, наличие у пациента сопутствующих заболеваний, перекрестной иммуновоспалительной патологии (сочетание Пс и ПсА с воспалительными заболеваниями кишечника, увеитом), вирусных и инфекционных заболеваний,

режим дозирования, способ введения и доступность ГИБП, иммуногенность, возможность применения комбинированной или монотерапии ГИБП, опыта длительного и безопасного использования ГИБП, а также скорость наступления эффекта терапии, планирование беременности, стоимость ГИБП, предпочтения пациента.

В случае тяжелого поражения кожи пациентам показаны МТ, ЦсА, а также ГИБП. Следует учитывать, что при псориазе ЭТЦ менее эффективен, чем другие ингибиторы TNF-α, а УСТ и СЕК более эффективны, чем ингибиторы TNF-α [38, 39].

Наличие переднего увеита у больного ПсА также влияет на выбор ингибитора TNF-α. Низкая частота рецидивов увеита отмечена на фоне лечения ИНФ, АДА, ГЛМ, ЦЗП, но не ЭТЦ.

Эффективность ингибиторов IL-12/23 и IL-17, а также тСБПВП при увеите изучается.

Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты

Апремиласт

Апремиласт – пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4. Это представитель нового класса малых молекул (блокаторов сигнальных путей). Терапия АПР приводит к увеличению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Как следствие, подавляется воспалительная реакция, уменьшается уровень цитокинов (TNF-α, IL-12, IL-23), увеличивается продукция противовоспалительного цитокина IL-10 [40]. Эффективность АПР при ПсА доказана в четырех плацебоконтролируемых исследованиях фазы III PALACE [41–44]. В рандомизированных клинических исследованиях PALACE 1–3 оценивалась эффективность АПР у больных с предшествующим опытом лечения СБПВП и/или ГИБП, при этом допускалось одновременное использование с СБПВП [41–43]. В исследовании PALACE 4 – монотерапии

АПР у пациентов, не получавших ранее БПВП и ГИБП [44].

В исследованиях PALACE 1–3 оценивалась эффективность и безопасность длительного лечения АПР [45]. В течение 260 недель получали следующую терапию: плацебо – 495 пациентов, АПР 30 мг дважды в день – 497, АПР 20 мг дважды в день – 500 больных. По окончании лечения среди получавших АПР 30 мг критериев ACR 20, ACR 50 и ACR 70 достигли 67,2, 44,4 и 27,4% больных соответственно.

В 2018 г. опубликованы данные исследований PALACE 1–3 за 156 недель наблюдения, они отражали влияние АПР на энтезит и дактилит [46]. До начала лечения энтезит был выявлен у 945 больных, дактилит – у 633. Энтезит оценивался с помощью MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), дактилит – счета дактилитов. Через 24 недели лечения АПР 30 мг значительно больше, чем при приеме плацебо, уменьшились значения MASES (-1,3 vs -0,9, $p < 0,05$) и счет дактилитов (-1,8 vs -1,3, $p < 0,01$). Среди пациентов, получавших АПР 30 и 20 мг в течение 24 недель, большее количество достигло нуля по MASES, чем среди применявших плацебо. В популяции больных, продолжавших лечение АПР в дозе 30 или 20 мг два раза в день в течение трех лет, среднее значение и медиана улучшения MASES оставались неизменными. В частности, на 156-й неделе среднее изменение значений MASES относительно исходных в группе АПР 30 мг составило минус 2,7, в группе АПР 20 мг – минус 2,8.

Через 24 недели среднее значение счета дактилитов в группе АПР 30 мг уменьшилось значительно относительно исходных показателей и показателей в группе плацебо ($p \leq 0,01$). Процент изменения счета дактилитов (среднее значение и медиана) в обеих группах АПР оказался незначительно больше, чем в группе плацебо. У пациентов, продолжавших лечение АПР в течение трех лет, среднее значение и медиана счета



Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования эффективности ГИБП при ПсА

Автор/название исследования	Схема применения, препарат сравнения	Количество пациентов, абс.	Характеристика предшествующей терапии	Критерий эффективности проводившегося лечения	Длительность наблюдения до оценки эффективности
<i>Этанерцепт</i>					
P.J. Mease и соавт. [16]	ЭТЦ 25 мг два раза в неделю vs плацебо	60	Неэффективность НПВП или БПВП	PsARC Рентгенологические изменения	12 недель 12 месяцев
P.J. Mease и соавт. [17, 18]	ЭТЦ 25 мг два раза в неделю vs плацебо	205	Неэффективность НПВП или БПВП	ACR 20 Рентгенологические изменения	24 недели 12 месяцев
W. Sterry и соавт./ PRESTA [19]	ЭТЦ 50 мг/нед vs ЭТЦ 25 мг два раза в неделю	752	Неэффективность НПВП или БПВП	Общая оценка псориаза врачом	–
<i>Инфликсимаб</i>					
C.E. Antoni и соавт./ IMPACT [20]	ИНФ 5 мг/кг на нулевой, второй и шестой неделях, затем каждые восемь недель vs плацебо	104	Неэффективность БПВП	ACR 20 Рентгенологические изменения	16 недель 50 недель
A. Kavanaugh и соавт./ IMPACT 2 [21]	ИНФ 5 мг/кг на нулевой, второй и шестой неделях, затем каждые восемь недель vs плацебо	200	Неэффективность БПВП	ACR 20 Рентгенологические изменения	16 недель 24–54 недели
A. Baranaukaite и соавт./ RESPOND [22]	ИНФ 5 мг/кг (после нагрузочной дозы) плюс МТ 15 мг/нед vs МТ 15 мг/нед	105	Неэффективность НПВП или БПВП без опыта лечения МТ	ACR 20	16 недель
<i>Адалимумаб</i>					
P.J. Mease и соавт./ ADEPT [23]	АДА 40 мг каждые две недели vs плацебо	113	Неэффективность НПВП или БПВП	ACR 20 Рентгенологические изменения	12 недель 24 недели
M.C. Genovese и соавт. [24]	АДА 40 мг каждые две недели vs плацебо	100	Неэффективность БПВП	ACR 20	–
<i>Голimumаб</i>					
A. Kavanaugh и соавт./ GO-REVEAL [25, 26]	ГЛМ 100 мг каждые четыре недели vs ГЛМ 50 мг каждые четыре недели vs плацебо	415	Неэффективность НПВП или БПВП	ACR 20 Рентгенологические изменения	14 недель 24 недели
<i>Цертолизумаба пэгол</i>					
P.J. Mease и соавт. [27] D. Heijde и соавт./ RAPID-PsA [28]	ЦЗП 400 мг каждые четыре недели vs ЦЗП 200 мг каждые две недели vs плацебо	409	Неэффективность БПВП или ингибиторов TNF	ACR 20 Рентгенологические изменения	12 недель 24 недели
<i>Устекинумаб</i>					
A. Gottlieb и соавт. [29]	УСТ 63 мг vs УСТ 90 мг vs плацебо	–	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов TNF	ACR 20	12 недель
I.B. McInnes и соавт./ PSUMMIT 1 [30] A. Kavanaugh и соавт./ PSUMMIT 1 и 2 [31, 32]	УСТ 45 мг vs УСТ 90 мг vs плацебо	615	Неэффективность НПВП или БПВП	ACR 20	24 недели
C. Ritchlin и соавт./ PSUMMIT 2 [33]	УСТ 45 мг vs УСТ 90 мг vs плацебо	312	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов TNF	ACR 20	24 недели
<i>Секукинумаб</i>					
P.J. Mease и соавт. [34] D. van der Heijde и соавт./ FUTURE 1 [35]	СЕК 150 мг vs СЕК 75 мг vs плацебо	606	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов TNF	ACR 20	24 недели
I.B. McInnes и соавт./ FUTURE 2 [36]	СЕК 300 мг vs СЕК 150 мг vs плацебо	312	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов TNF	ACR 20	24 недели



Таблица 2. Доля пациентов, достигших улучшения псориаза по PASI на 50 и 75%, в исследованиях PALACE 1–3, %

Показатель	Через 52 недели	Через 104 недели	Через 156 недель	Через 208 недель	Через 260 недель
PASI 50	55,7	61,4	62,0	65,3	65,8
PASI 75	33,9	38,1	41,5	41,5	43,6

дактилитов улучшились статистически значимо. Через 156 недель среднее изменение счета дактилитов в группе АПР 30 мг составило минус 3,0, в группе АПР 20 мг – минус 2,4. Кроме того, у 79,6% получавших АПР 30 мг и 73,9% получавших АПР 20 мг количество дактилитов снизилось до нуля.

Полученные результаты убедительно доказывают, что длительное лечение АПР положительно влияет на такие проявления ПсА, как энтезит и дактилит.

В исследованиях PALACE 1–3 также наблюдалось улучшение состояния кожных покровов у больных ПсА. В случаях, когда не менее 3% общей площади были поражены псориазом (Body Surface Area – BSA), определялся PASI. Через 260 недель лечения АПР 30 мг дважды в день улучшение индекса PASI на 50 и 75% зафиксировано в 65,8 и 43,6% случаев соответственно (табл. 2) [45].

Установлено, что АПР способен значительно уменьшать тяжесть бляшечного Пс у больных ПсА.

Согласно результатам исследований PALACE 1–4, АПР положительно влияет на все проявления ПсА при длительном применении. Однако в исследованиях PALACE не было установлено, как быстро наступает терапевтический эффект лечения в первые 16 недель. Поэтому было проведено исследование эффективности монотерапии апремиластом ACTIVE. В него включали больных ПсА, не принимавших ранее ГИБП, но получавших одни из БПВП. Эффективность лечения оценивалась начиная со второй недели [47]. В рандомизированном клиническом исследовании ACTIVE пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на группу АПР (n = 110) и группу плацебо (n = 109). Все больные начинали принимать АПР на 24-й неделе вплоть до 52-й недели [48]. Согласно полученным резуль-

татам, через две недели ACR 20 в группе АПР достигали чаще, чем в группе плацебо – 16,4% (18/110) против 6,4% (7/109) случаев (p = 0,025). Аналогичная тенденция была отмечена через 16 недель – 38,2% (42/110) против 20,2% (22/109) пациентов соответственно (p = 0,004).

Через две недели в группе АПР выявлено улучшение по таким критериям, как индекс активности заболевания 28 (Disease Activity Score – DAS), число припухших суставов, сумма баллов по опроснику оценки здоровья и индексу инвалидизации (Health Assessment Questionnaire – Disability Index – HAQ-DI), наличие энтезитов и выраженность утренней скованности. Через 16 недель в группе АПР значительно чаще, чем в группе плацебо, наблюдалось уменьшение активности ПсА по DAS 28 (p < 0,0001), HAQ-DI (p = 0,023) и индексу энтезитов (Gladman Enthesitis Index – GEI) (p = 0,001). Улучшение симптомов ПсА отмечалось в течение всего периода лечения. Согласно результатам исследования ACTIVE, АПР, принимаемый в дозе 30 мг два раза в день, способствовал достижению ACR 20, ACR 50 и ACR 70 в 67,1, 36,7 и 21,3% случаев соответственно [48].

Исследователи сделали вывод, что у больных ПсА, не имевших опыта лечения ГИБП, эффект от применения АПР наблюдается уже на второй неделе, к 52-й неделе эффективность терапии нарастает [48].

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне АПР могут быть обусловлены снижением уровня цАМФ в клетках слизистой оболочки. У некоторых больных такая терапия может вызвать диарею [49]. Ксантины (например, кофеин), содержащиеся в кофе, чае и некоторых безалкогольных напит-

ках, способны увеличить уровень цАМФ и, следовательно, уменьшить частоту диареи.

На фоне лечения АПР не было зафиксировано повышения риска серьезной оппортунистической инфекции, реактивации туберкулеза. Не так давно сообщалось об успешном применении АПР у пациента с вирусом иммунодефицита человека и гепатитом С [50].

Вследствие низкой токсичности, отсутствия значительных отклонений лабораторных показателей частый мониторинг безопасности при применении АПР не требуется.

АПР показан для лечения пациентов с активным ПсА в отсутствие ремиссии или при невозможности достичь минимальной активности заболевания на фоне сБПВП, пациентов, которым по каким-либо причинам не могут быть назначены сБПВП, ГИБП. Кроме того, при ускользании эффекта на фоне применения ГИБП, а также при наличии коморбидных заболеваний, например инфекций или заболеваний печени. В рекомендациях по лечению ПсА, предложенных экспертами ACR в 2019 г., АПР наряду с МТ, ЛЕФ и ССЗ отнесен к одной группе препаратов – OSM (Oral Small Molecules), или мелкие молекулы для приема per os (таблетированные ЛС). Поэтому его можно назначать пациентам с активным ПсА в первой линии терапии, а не только при неэффективности сБПВП. Данный факт нашел отражение в обновленной версии раздела «Показания» инструкции по применению препарата ОТЕСЛА®, утвержденной Минздравом России 29 января 2019 г. Как следствие, появилась возможность назначать АПР пациентам с коморбидной патологией, ограничивающей применение ряда сБПВП.

Необходимо отметить, что АПР не рекомендуется пациентам с депрессией.



РЕЗУЛЬТАТ — оправдывает — ОЖИДАНИЯ



- + **Долгосрочная эффективность при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита¹⁻⁴**
- + **Благоприятный профиль безопасности, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями⁴⁻⁵**
- + **Таблетированная форма выпуска**

1 Papp K, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. 2 Paul C, et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99. 3 Kavanaugh A, et al. ACR 2015. Abstract number 2843.
4 Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА® ЛП-003829-290119, 2019 г. 5 Mease P, et al. ACR 2015. Abstract number 2840.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ОТЕСЛА®
РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003829
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: апремиласт
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 30 мг
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Псориатический артрит. Лечение активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов. Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.
ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта), редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: У пациентов, имеющих нарушения психики или указания на наличие таковых в анам-

незе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения; у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести; у пациентов с недостаточной массой тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.
БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: До начала лечения необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии. Апремиласт противопоказан при беременности. Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремиласт не следует применять в период грудного вскармливания. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для приема внутрь. Лечение препаратом ОТЕСЛА® может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита. Покры-

тые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита. Нарушения психики: часто – бессонница, депрессия; нечасто – суицидальные мысли и поведение. Нарушения со стороны нервной системы: часто – мигрень, головная боль напряжения, головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота; часто – рвота, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышеч-

ной и соединительной ткани: часто – боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение массы тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.
СРОК ГОДНОСТИ: 2 года.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА: По рецепту.
ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Селджен Интернешнл Карл., Швейцария
ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ: Представительство корпорации «Селджен Интернешнл Холдингз Корпорэйшн» (США)
125047, Россия, г. Москва, ул. 1-ая Тверская-Ямская, д. 21
Тел.: 8 (495) 777 65 55, факс: 8 (495) 213 09 39
Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
2019-RUS-010



Данный препарат характеризуется хорошей переносимостью. Постоянного мониторинга лабораторных показателей или скрининга на туберкулез до начала и на фоне лечения АПР не требуется. АПР можно использовать как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

Режим применения АПР – по 30 мг два раза в день (утром и вечером) с интервалом 12 часов. Требуется начальное титрование дозы [51, 52].

Тофацитиниб

Тофацитиниб является ингибитором янус-киназ. Препарат зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с активным ПсА, не ответивших на лечение одним или несколькими сБПВП. Тофацитиниб оказывает влияние на цитокины, участвующие в патогенезе ПсА, такие как интерферон γ , IL-12, -23, -17 и -22.

В рандомизированных клинических исследованиях фазы III OPAL BROADEN оценивалась эффективность ТОФА в комбинации с сБПВП (в большинстве случаев МТ) по сравнению с плацебо и АДА у 422 больных ПсА [53]. На

фоне применения ТОФА основные показатели ПсА и Пс улучшились. Так, через 12 месяцев терапии ТОФА в дозе 5 мг два раза в неделю отмечалось замедление рентгенологического прогрессирования ПсА. Эффективность ТОФА в дозе 10 мг два раза в день была несколько выше. Из серьезных НР следует указать на более высокую частоту развития инфекций, опоясывающего лишая (Herpes Zoster).

При назначении ТОФА требуется скрининг на туберкулез.

В рандомизированном клиническом исследовании OPAL BEYOND доказана эффективность ТОФА у больных, ранее получавших один ингибитор TNF- α и более. В частности, через шесть месяцев ответ по ACR 20 был достигнут в 59,5% случаев [54].

ТОФА в комбинации с другим сБПВП показан пациентам с активным ПсА, при неэффективности и/или непереносимости одного из сБПВП, и/или отсутствии ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне лечения, и/или активном дактилите и/или энтезите. ТОФА рекомендуется также пациентам с активным ПсА при первичной

или вторичной неэффективности одного или нескольких ГИБП, а также пациентам, которым ГИБП показаны, но не могут быть назначены по каким-либо причинам.

Перед назначением такой терапии требуется скрининг на туберкулез.

Заключение

ПсА является потенциально тяжелым заболеванием. Для него характерно гетерогенное поражение опорно-двигательного аппарата, снижение продолжительности и качества жизни, высокий риск развития коморбидных заболеваний. Это обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода не только к диагностике, но и к терапии.

Лечить больных ПсА с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата должен ревматолог при консультировании дерматовенеролога. При наличии у пациентов с ПсА воспалительных заболеваний кишечника требуется наблюдение гастроэнтеролога/колопроктолога, увеита – офтальмолога.

Выбор терапии ПсА врач должен делать совместно с пациентом. ☺

Литература

1. Scarpa R., Altomare G., Marchesoni A. et al. Psoriatic disease: concepts and implications // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010. Vol. 24. № 6. P. 627–630.
2. Smolen J.S., Schöls M., Braun J. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 7. № 1. P. 3–17.
3. Gossec L., Smolen J.S., Gaujoux-Viala C. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 1. P. 4–12.
4. Mrowietz U., Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013. Vol. 27. № 8. P. 1022–1025.
5. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
6. Ceponis A., Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2010. Vol. 28. № 5. Suppl. 61. P. S132–S137.
7. Clegg D.O., Reda D.J., Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study // Arthritis Rheum. 1999. Vol. 42. № 11. P. 2325–2329.
8. Rahman P., Gladman D.D., Cook R.J. et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience // J. Rheumatol. 1998. Vol. 25. № 10. P. 1957–1961.
9. Kaltwasser J.P. Leflunomide in psoriatic arthritis // Autoimmun. Rev. 2007. Vol. 6. № 8. P. 511–514.
10. Nash P., Thaçi D., Behrens F. et al. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study // Dermatology. 2006. Vol. 212. № 3. P. 238–249.
11. Behrens F., Finkenwirth C., Pavelka K. et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013. Vol. 65. № 3. P. 464–470.
12. Sakellariou G.T., Sayegh F.E., Anastasilakis A.D., Kapetanios G.A. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate // Rheumatol. Int. 2013. Vol. 33. № 11. P. 2917–2920.
13. Curtis J.R., Beukelman T., Onofrei A. et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/



- or leflunomide // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 1. P. 43–47.
14. Fraser A.D., van Kuik A.W., Westhovens R. et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. № 6. P. 859–864.
15. Karanikolas G.N., Koukli E.M., Katsalira A. et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38. № 11. P. 2466–2474.
16. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial // *Lancet.* 2000. Vol. 356. № 9227. P. 385–390.
17. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. № 7. P. 2264–2272.
18. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept // *J. Rheumatol.* 2006. Vol. 33. № 4. P. 712–721.
19. Sterry W., Ortonne J.P., Kirkham B. et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial // *BMJ.* 2010. Vol. 340. ID c147.
20. Antoni C.E., Kavanaugh A., van der Heijde D. et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT) // *J. Rheumatol.* 2008. Vol. 35. № 5. P. 869–876.
21. Kavanaugh A., Krueger G.G., Beutler A. et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 4. P. 498–505.
22. Baranaukaite A., Raffayová H., Kungurov N.V. et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 4. P. 541–548.
23. Mease P.J., Ory P., Sharp J.T. et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 5. P. 702–709.
24. Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T. et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. № 5. P. 1040–1050.
25. Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P.J. et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 11. P. 1777–1785.
26. Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P. et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study) // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 9. P. 1689–1694.
27. Mease P.J., Fleischmann R., Deodhar A.A. et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA) // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 1. P. 48–55.
28. Van der Heijde D., Fleischmann R., Wollenhaupt J. et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 1. P. 233–237.
29. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9664. P. 633–640.
30. McInnes I.B., Kavanaugh A., Gottlieb A.B. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 382. № 9894. P. 780–789.
31. Kavanaugh A., Ritchlin C., Rahman P. et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 6. P. 1000–1006.
32. Kavanaugh A., Puig L., Gottlieb A.B. et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2015. Vol. 67. № 12. P. 1739–1749.
33. Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological antitumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 6. P. 990–999.
34. Mease P.J., McInnes I.B., Kirkham B. et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17a in patients with psoriatic arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 14. P. 1329–1339.
35. Van der Heijde D., Landewé R.B., Mease P.J. et al. Brief report: secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase III study of active psoriatic arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68. № 8. P. 1914–1921.



36. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B. *et al.* Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2015. Vol. 386. № 9999. P. 1137–1146.
37. Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D. *et al.* Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register // *Arthritis Res. Ther.* 2009. Vol. 11. № 2. ID R52.
38. Lin V.W., Ringold S., Devine E.B. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a bayesian network meta-analysis // *Arch. Dermatol.* 2012. Vol. 148. № 12. P. 1403–1410.
39. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M. *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 4. P. 326–338.
40. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis // *Biochem. Pharmacol.* 2012. Vol. 83. № 12. P. 1583–1590.
41. Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J. *et al.* Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis // *J. Rheumatol.* 2015. Vol. 42. № 3. P. 479–488.
42. Cutolo M., Myerson G.E., Fleischmann R.M. *et al.* A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial // *J. Rheumatol.* 2016. Vol. 43. № 9. P. 1724–1734.
43. Edwards C.J., Blanco F.J., Crowley J. *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3) // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 6. P. 1065–1073.
44. Wells A.F., Edwards C.J., Kivitz A.J. *et al.* Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial // *Rheumatology (Oxford)*. 2018 [Epub ahead of print].
45. Kavanaugh A., Gladman D.D., Edwards C.J. *et al.* Five-year efficacy and safety of apremilast treatment in subjects with psoriatic arthritis: pooled analysis of the PALACE studies // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. Suppl. 2. P. 365–366.
46. Gladman D.D., Kavanaugh A., Gómez-Reino J.J. *et al.* Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the PALACE 1–3 studies // *RMD Open*. 2018. Vol. 4. № 1. ID e000669.
47. Healy P.J., Helliwell P.S. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59. № 5. P. 686–691.
48. Nash P., Ohson K., Walsh J. *et al.* Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE) // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. № 5. P. 690–698.
49. Del Rosso J.Q., Kircik L. Oral Apremilast for the treatment of plaque psoriasis // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2016. Vol. 9. № 9. P. 43–48.
50. Reddy S.P., Shah V.V., Wu J.J. Apremilast for a psoriasis patient with HIV and hepatitis C // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017. Vol. 31. № 11. P. e481–e482.
51. Gisondi P., Girolomoni G. Apremilast in the therapy of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis // *Drug Des. Devel. Ther.* 2016. Vol. 10. P. 1763–1770.
52. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. *et al.* Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71. № 1. P. 5–32.
53. Mease P., Hall S., FitzGerald O., van der Heijde D. *et al.* Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. № 16. P. 1537–1550.
54. Gladman D., Rigby W., Azevedo V.F. *et al.* Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. № 16. P. 1525–1536.

Psoriatic Arthritis: Focus on Targeted Therapy

T.V. Korotayeva, DM, Yu.L. Korsakova, PhD

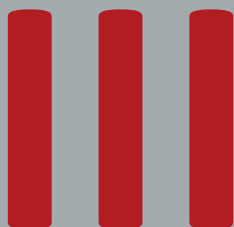
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Tatyana Viktorovna Korotayeva, tatianakorotayeva@gmail.ru

Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease of the joints, spine and entheses of spondyloarthritis group. Pathology, as a rule, develops in patients with psoriasis.

The choice of therapy is being made taking into account the severity of the disease, the presence of comorbid conditions. Nowadays, for the treatment of psoriatic arthritis, there are used the drugs belonging to different groups: symptomatic drugs, synthetic and targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs. It is aimed at achievement of the remission or minimal activity of the disease, slowing of the x-ray progression of destructive processes in the joints, increase of the duration and quality of patient's life, reduction of the comorbid pathologies risk.

Key words: psoriatic arthritis, synthetic and targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs



Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

28–29 мая 2019 года

Москва, здание правительства Москвы
(Новый Арбат, д. 36)

- обзорные лекции ведущих специалистов
- клинические разборы
- мастер-классы
- встречи с экспертами
- дебаты pro и contra
- клинические исследования и регистры
- конкурс на лучшую научную работу
- конкурс на лучший клинический случай
- непрерывное медицинское образование
- ассамблея молодых терапевтов
- секция электронных постеров

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
Телефон +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: therapy@kstinterforum.ru



Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях

Б.С. Белов, д.м.н., Г.М. Тарасова, к.м.н.

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

Для цитирования: Белов Б.С., Тарасова Г.М. Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 52–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-8-52-58

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) по-прежнему сохраняет свою значимость из-за высоких показателей смертности и развития тяжелых осложнений. Своевременное информирование врачей о современных методах лечения ИЭ имеет большое практическое значение.

В статье представлены основные принципы антибиотикотерапии и профилактики ИЭ с учетом последних рекомендаций экспертов Европейского кардиологического общества.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, антибактериальная терапия, резистентность к антибиотикам

Инфекционный эндокардит (ИЭ) по-прежнему характеризуется тяжелыми осложнениями и высокой смертностью. В связи с чрезвычайной актуальностью проблемы многие национальные и международные медицинские ассоциации опубликовали как первичные, так и обновленные рекомендации, касающиеся диагностики, лечения и профилактики ИЭ, а также его осложнений. Положения этих рекомендаций представляют несомненный интерес как для научных работников, так и для практикующих врачей, курирующих больных ИЭ.

В статье рассматриваются вопросы лечения и профилактики ИЭ с учетом последних рекомендаций Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC)¹.

Лечение

Общие принципы

Антибактериальная терапия ИЭ должна быть ранней, массивной и длительной (не менее четырех – шести недель). При этом учитывается чувствительность выделенного возбудителя к антибиотикам. У пациентов с ИЭ следует применять бактерицидные антибиотики, преимущества которых перед бактериостатическими продемонстрированы как в экспериментальных, так и клинических исследованиях.

Наличие возбудителей в вегетациях и биопленке (последнее особенно актуально при ИЭ клапанных протезов (ИЭКП)) требует высокодозной и длительной антибиотикотерапии.

Одним из основных препятствий медикаментозной эрадикации инфекции может быть бактериальная толерантность к антибиотику, то есть возбу-

дитель становится нечувствительным к бактерицидному эффекту препарата при сохранении восприимчивости к бактериостатическому. Ускользание киллингового эффекта антибиотика может быть причиной возобновления роста популяции возбудителя после прекращения терапии, что приводит к рецидиву заболевания. Поэтому в ряде случаев комбинация бактерицидных препаратов может быть более предпочтительна, чем монотерапия.

Антибактериальная терапия

Инфекционный эндокардит, вызванный чувствительными к пенициллину оральными стрептококками и Streptococcus bovis. Рекомендуются схемы лечения эндокардита, вызванного стрептококками, чувствительными к пенициллину (минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков ≤ 0,125 мг/л), представлены в табл. 1. При нормальной функции почек суточную дозу гентамицина или нетилимицина вводят однократно. При аллергии на бета-лактамы и невозможности десенсибилизации назначают ванкомицин.

Эндокардит, вызванный устойчивыми к пенициллину оральными стрептококками и Streptococcus bovis. Пенициллин-устойчивые оральные стрептококки классифицируются на умеренно устойчивые (МПК – 0,25–2,00 мг/л) и полностью устойчивые (МПК ≥ 4 мг/л). Антибактериальная терапия данной формы ИЭ аналогична терапии ИЭ, вызванного пе-

¹ Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. № 44. P. 3075–3128.

Таблица 1. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного оральными стрептококками и *Streptococcus bovis*

Антибиотик	Доза, способ и частота введения	Длительность лечения, нед.	Комментарии
ШТАММЫ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ К ПЕНИЦИЛЛИНУ (МПК ≤ 0,125 МГ/Л)			
Стандартная схема			
Пенициллин G Ампициллин Цефтриаксон	12–18 млн ЕД/сут в/в в четыре – шесть введений 100–200 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений 2 г/сут в/в или в/м в одно введение Педиатрические дозы*: - пенициллин G – 200 тыс. ЕД/кг/сут в/в в четыре – шесть введений - ампициллин – 300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений - цефтриаксон – 100 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение	Четыре	Преимущественно для больных старше 65 лет или с нарушением функции почек либо VIII пары черепно-мозговых нервов Для больных с ИЭКП рекомендуется шестинедельный курс
Пенициллин G Ампициллин Цефтриаксон плюс Гентамицин** Нетилицин	12–18 млн ЕД/сут в/в в четыре – шесть введений 100–200 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений 2 г/сут в/в или в/м в одно введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение 4–5 мг/кг/сут в/в в одно введение Педиатрические дозы*: - пенициллин G – 200 тыс. ЕД/кг/сут в/в в четыре – шесть введений - ампициллин – 300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений - цефтриаксон – 100 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение - гентамицин – 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно или три введения	Две	Только для больных с неосложненным ИЭНК и нормальной функцией почек
При аллергии к бета-лактамам			
Ванкомицин***	30 мг/кг/сут в/в в два введения Педиатрические дозы* – 40 мг/кг/сут в/в в два или три введения	Четыре	Для больных с ИЭКП рекомендуется шестинедельный курс
ШТАММЫ, УМЕРЕННО УСТОЙЧИВЫЕ К ПЕНИЦИЛЛИНУ (МПК ≤ 0,25–2,00 МГ/Л)			
Стандартная схема			
Пенициллин G Ампициллин Цефазолин Цефтриаксон плюс Гентамицин****	24 млн ЕД/сут в/в в четыре – шесть введений 200 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений 6–8 г/сут в/в или в/м в три введения 2 г/сут в/в или в/м в одно введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение	Четыре Четыре Четыре Четыре Две	Для больных с ИЭКП рекомендуется шестинедельный курс
При аллергии к бета-лактамам			
Ванкомицин*** плюс Гентамицин****	30 мг/кг/сут в/в в два введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение Педиатрические дозы*: - ванкомицин – 40 мг/кг/сут в/в в два или три введения - гентамицин – 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно или три введения	Четыре Две	Для больных с ИЭКП рекомендуется шестинедельный курс

* Не должны превышать дозы для взрослых.

** Необходим контроль функции почек и сувороточной концентрации гентамицина один раз в неделю.

*** Суточная доза ванкомицина не должна превышать 2 г.

**** При назначении однократной суточной дозы исходная (преддозная) концентрация гентамицина не должна превышать 1 мг/л, а через час после введения (постдозная) ~ 10–12 мг/л.



нициллин-чувствительными оральными стрептококками (см. табл. 1). В случае устойчивости к пенициллину следует назначать аминогликозиды как минимум на две недели. Краткосрочные курсы лечения бета-лактамами не рекомендуются. При наличии высокоустойчивых штаммов (МПК ≥ 4 мг/мл) предпочтение отдается ванкомицину в сочетании с аминогликозидами. Требование мониторинга сывороточной концентрации гентамицина не всегда выполнимо в отечественных стационарах общего профиля. Поэтому, исходя из практических соображений, оправдана прерывистая схема применения гентамицина. Препарат назначают в течение семи – десяти дней с перерывом в течение пяти – семи дней для предупреждения токсических эффектов. Далее проводят повторный курс теми же дозами.

Инфекционный эндокардит, вызванный Streptococcus pneumoniae, бета-гемолитическими стрептококками групп A, B, C, G. При наличии пенициллин-чувствительных штаммов *St. pneumoniae* (МПК $\leq 0,06$ мг/л) терапия аналогична терапии ИЭ, вызванного оральными стрептококками (см. табл. 1), за исключением двухнедельного курса, эффективность которого не изучена. Аналогичные схемы применяют при наличии штаммов с умеренной (МПК – 0,125–2,000 мг/л) и полной резистентностью (МПК ≥ 4 мг/л), исключая менингит. Однако некоторые авторы в таких случаях рекомендуют проводить терапию цефалоспорином в более высоких дозах или ванкомицином.

ИЭ, вызванный гемолитическими стрептококками A, B, C, G, встречается относительно редко. Схемы его антибактериальной терапии аналогичны приведенным выше. Краткосрочные курсы лечения не рекомендуются. Гентамицин целесообразно применять в течение двух недель или по прерывистой схеме.

Инфекционный эндокардит, вызванный Granulicatella и Abiotrophia, то есть разновидностями стрептококков с измененными питательными потребностями (nutritionally). Данная форма ИЭ характеризуется длительным развертыванием клинической симптоматики, формирова-

нием крупных вегетаций (> 10 мм), высокой частотой осложнений и необходимостью протезирования пораженного клапана (50% случаев), что, вероятно, обусловлено поздней диагностикой и лечением. Рекомендуемые схемы антибиотикотерапии – шестинедельные курсы пенициллина G, цефтриаксона или ванкомицина в сочетании с аминогликозидами как минимум в течение первых двух недель.

Эндокардит, вызванный Staphylococcus aureus и коагулазонегативными стафилококками (КоНС). ИЭ, ассоциированный с *S. aureus*, отличается острым течением и выраженным деструктивным процессом в клапанах, в то время как при КоНС развертывание клинической картины более затянато во времени.

В таблице 2 представлены рекомендации по лечению ИЭ нативных клапанов (ИЭНК) и ИЭКП, вызванных как метициллин-чувствительными (MSSA), так и метициллин-резистентными (MRSA) штаммами *S. aureus* и КоНС. Применение аминогликозидов при стафилококковом ИЭНК не рекомендуется. Краткосрочная (две недели) и пероральная терапия целесообразна при неосложненном правосердечном MSSA-ИЭ. Однако данные схемы неприменимы для левосердечных форм. При невозможности назначения бета-лактамов показан даптомицин в сочетании с другим антистафилококковым препаратом. Это позволит повысить активность лечения и предотвратить развитие резистентности. В качестве альтернативы для лечения *S. aureus*-ИЭ некоторые эксперты рекомендуют добавлять к ко-тримоксазолу в высоких дозах клиндамицин.

При ИЭКП, вызванном *S. aureus*, отмечается высокая летальность (до 45%), что может потребовать раннего репротезирования клапанов. Отличительными особенностями терапии данной формы ИЭ являются увеличение продолжительности курса антибиотиков, добавление аминогликозидов и назначение рифампицина через три – пять дней от начала терапии, то есть после того, как бактериемия будет устранена. Добавление рифампицина в схему лечения стафилококкового ИЭ является стан-

дартной практикой, однако уровень доказательности в отношении такого назначения недостаточен. Лечение может сопровождаться увеличением резистентности микробов, развитием гепатотоксичности и нежелательных лекарственных взаимодействий.

Инфекционный эндокардит, вызванный метициллин-резистентными и ванкомицин-резистентными стафилококками. MRSA, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам, кроме ванкомицина. Однако в последние годы у больных с тяжелыми инфекциями были выделены штаммы *S. aureus* с высокой устойчивостью к ванкомицину, что потребовало поиска новых подходов к терапии. В этом отношении особый интерес представляет липопептидный антибиотик даптомицин, применение которого при *S. aureus*-бактериемии и правосердечном ИЭ было одобрено ранее. Согласно результатам когортных исследований, включавших больных с *S. aureus*-ИЭ и КоНС-ИЭ, по эффективности даптомицин сопоставим с ванкомицином. Для предотвращения нарастания резистентности у больных ИЭНК даптомицин назначают в высоких дозах (≥ 10 мг/кг) в сочетании с бета-лактамами или фосфомицином. По мнению большинства экспертов, такое сочетание повышает связывание даптомицина с клеточной стенкой бактерий за счет снижения положительного поверхностного потенциала. При ИЭКП к даптомицину следует добавлять гентамицин и рифампицин. К другим вариантам лечения можно отнести «фосфомицин + имипенем», новые бета-лактамы (цефтаролин) с лучшей аффинностью к пенициллин-связывающему белку 2a, «хинупристин/дальфопристин ± бета-лактамы», «ванкомицин + бета-лактамы», а также «ко-тримоксазол (в высоких дозах) + клиндамицин». *Эндокардит, вызванный энтерококками.* При наличии энтерококковых штаммов, чувствительных к пенициллину (МПК ≤ 8 мг/мл), лечение проводят пенициллином G или ампициллином (предпочтительнее) в сочетании с гентамицином (табл. 3). Применение ампициллина одновременно с цефтриаксоном при



Таблица 2. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного стафилококками

Антибиотик	Доза, способ и частота введения	Длительность лечения, нед.	Комментарии
НАТИВНЫЕ КЛАПАНЫ, MSSA			
<i>Стандартная схема</i>			
Оксациллин Цефазолин* Цефотаксим* Педиатрические дозы**:	12 г/сут в/в в четыре – шесть введений 6–8 г/сут в/в в три введения 6 г/сут в/в в три введения ■ оксациллин – 200–300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ цефазолин – 100 мг/кг/сут в/в в три введения ■ цефотаксим – 100 мг/кг/сут в/в в три введения	Четыре – шесть	–
<i>Альтернативная схема</i>			
Ко-тримоксазол*** плюс Клиндамицин	Сульфаметоксазол – 4800 мг/сут и триметоприм – 960 мг/сут в/в в четыре – шесть введений 1800 мг/сут в/в в три введения Педиатрические дозы**: ■ сульфаметоксазол – 60 мг/кг/сут и триметоприм – 12 мг/кг/сут в/в в два введения ■ клиндамицин – 40 мг/кг/сут в/в в три введения	Одна – в/в, от двух до шести – перорально Одна	Только для <i>S. aureus</i>
<i>При аллергии к бета-лактамам или MRSA</i>			
Ванкомицин****	30–60 мг/кг/сут в/в в два-три введения Педиатрические дозы** – 40 мг/кг/сут в/в в два-три введения	Четыре – шесть	–
<i>Альтернативные схемы</i>			
Даптомицин*** Ко-тримоксазол плюс Клиндамицин	10 мг/кг/сут в/в в одно введение Сульфаметоксазол – 4800 мг/сут и триметоприм 960 мг/сут в/в в четыре – шесть введений 1800 мг/сут в/в в три введения	Четыре – шесть Одна – в/в, от двух до шести – перорально Одна	Даптомицин превосходит ванкомицин при MSSA- и MRSA-бактериемии при МПК ванкомицина > 1 мг/мл Только для <i>S. aureus</i>
КЛАПАНЫЕ ПРОТЕЗЫ, MSSA			
<i>Стандартная схема</i>			
Оксациллин Цефазолин* Цефотаксим* плюс Рифампицин плюс Гентамицин****	12 г/сут в/в в четыре – шесть введений 6–8 г/сут в/в в три введения 6 г/сут в/в в три введения 900–1200 мг/сут в/в в два-три введения или перорально в два-три приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно-два введения Педиатрические дозы**: ■ оксациллин – 200–300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ цефазолин – 100 мг/кг/сут в/в в три введения ■ цефотаксим – 100 мг/кг/сут в/в в три введения ■ рифампицин – 20 мг/кг/сут в/в в три введения или перорально в три приема	Шесть и более Шесть и более Шесть и более Шесть и более Две	Некоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через три – пять дней от начала терапии бета-лактамами и гентамицином
<i>При аллергии к бета-лактамам или MRSA</i>			
Ванкомицин плюс Рифампицин плюс Гентамицин****	30–60 мг/кг/сут в/в в два-три введения 900–1200 мг/сут в/в в два-три введения или перорально в два-три приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно-два введения Педиатрические дозы**: ■ ванкомицин – 40 мг/кг/сут в/в в два-три введения ■ рифампицин – 20 мг/кг/сут в/в в три введения или перорально в три приема	Шесть и более Шесть и более Две	Некоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через три – пять дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином

* Для пациентов с аллергией на пенициллин, но в отсутствие анафилактических реакций.

** Не должны превышать дозы для взрослых.

*** Целесообразно добавление оксациллина 12 г/сут в/в в четыре – шесть введений или фосфомицина 8 г/сут в/в в четыре введения.

**** При невозможности мониторингирования концентрации гентамицина в сыворотке крови рекомендуется прерывистая схема лечения.



Таблица 3. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками

Антибиотик	Доза, способ и частота введения	Длительность лечения, нед.	Комментарии
Ампициллин плюс Гентамицин*	200 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение Педиатрические дозы**: ■ ампициллин – 300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ гентамицин – 3 мг/кг/сут в/в или в/м в три введения	Четыре – шесть Две – шесть***	Шестинедельные курсы рекомендуются при длительности заболевания более трех месяцев или ИЭКП
Ампициллин плюс Цефтриаксон	200 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений 4 г/сут в/в или в/м в два введения Педиатрические дозы**: ■ ампициллин – 300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ цефтриаксон – 100 мг/кг каждые 12 часов в/в или в/м	Шесть Шесть	Данная схема терапии активна против <i>E. faecalis</i> при наличии/отсутствии HLAR, может применяться при HLAR(+) <i>E. faecalis</i> -ИЭ, однако не активна против <i>E. faecium</i>
Ванкомицин плюс Гентамицин	30 мг/кг/сут в/в в два введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение Педиатрические дозы**: ■ ванкомицин – 40 мг/кг/сут в/в в два-три введения ■ гентамицин – 3 мг/кг/сут в/в или в/м в три введения	Шесть Шесть	–

* При невозможности мониторингирования концентрации гентамицина в сыворотке крови – прерывистая схема лечения.

** Не должны превышать дозы для взрослых.

*** Некоторые эксперты рекомендуют применение гентамицина только в течение двух недель.

Примечания. HLAR (High Level Aminoglycoside Resistance) – высокий уровень устойчивости к аминогликозидам.

Enterococcus faecalis-ИЭ по эффективности аналогично комбинации ампициллина и гентамицина.

При высокой резистентности к гентамицину (МПК > 500 мг/л) применяют стрептомицин в дозе 15 мг/кг/сут в два введения. В случае устойчивости к бета-лактамам возможны два варианта:

- 1) при продукции бета-лактамаз – заменить ампициллин на ампициллин/сульбактам;
- 2) модификации пенициллин-связывающего белка 5 – схемы с ванкомицином.

В случае полирезистентности к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину предлагают следующие альтернативные схемы:

- 1) даптомицин 10 мг/кг/сут плюс ампициллин 20 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений;
- 2) линезолид 1200 мг/сут в/в или перорально в два приема в течение восьми недель и более (необходим мониторинг функции костного мозга);
- 3) хинупристин/дальфопристин три раза по 7,5 мг/кг/сут в течение восьми недель и более (не активен в отношении *E. faecalis*).

Перед назначением иных сочетаний (даптомицин плюс эртапенем или цефтаролин) необходимо проконсультироваться со специалистом по инфекционным болезням.

Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями. Данный вид эндокардита подразделяют на две группы. НАСЕК-ИЭ ассоциируется с грамотрицательными палочками (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* и *Kingella denitrificans*), которые требуют особых условий культивирования. Стандартная схема терапии – цефтриаксон 2 г/сут в течение четырех недель при ИЭНП или шести недель при ИЭПК. В отсутствие синтеза бета-лактамаз применяют комбинацию ампициллина (12 г/сут в/в в четыре – шесть введений) с гентамицином (3 мг/кг/сут в/в в два-три введения) в течение четырех недель. Возможно использование ципрофлоксацина (800–1200 мг/сут в/в в два-три введения или 1500 мг/сут перорально в два приема), однако эта схема является менее изученной. При ИЭ, вызванном бактериями, не относящимися к группе НАСЕК, тактика курации предполагает раннее хирургическое лечение и длительную (более шести недель) терапию комбинацией бета-лактамов и аминогликозидов, в ряде случаев с добавлением фторхинолонов или ко-тримоксазола.

Инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой. Заболевание

развивается в 31% случаев. Ведущая причина – назначение антимикробных препаратов больным с предполагаемым диагнозом ИЭ до взятия крови на исследование гемокультуры. Для идентификации редких микроорганизмов требуется специальное оборудование и выполнение специфических серологических методик.

Основные принципы лечения (после верификации возбудителя) представлены в табл. 4.

Оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями, неизвестна. Сроки лечения обозначены лишь в отдельных сообщениях.

Необходимо подчеркнуть, что терапия болезни Уиппла остается эмпирической. При поражении центральной нервной системы доксициклин сочетают с сульфадиазином 6 г/сут перорально в четыре приема. Альтернативная терапия – цефтриаксон 2 г/сут или пенициллин G 12 млн ЕД в шесть введений в сочетании со стрептомицином 1 г/сут в/в в течение двух – четырех недель с последующим назначением ко-тримоксазола 1600 мг/сут в два приема. Триметоприм не активен в отношении *Tropheryma whipplei*. Однако получены данные об успешном длительном (более года) лечении ко-тримоксазолом. При ИЭ, вызванном *Candida* spp., рекомендуют липосомальный амфотери-



цин В в сочетании с флуцитозином или эхинокандином (каспофунгином) в высоких дозах. У пациентов с *Aspergillus*-ИЭ препаратом выбора является вориконазол, его можно сочетать с эхинокандином или амфотерицином В. При таких ИЭ, как правило, эффективность фармакотерапии невысока, поэтому требуется кардиохирургическое вмешательство. В послеоперационном периоде продолжают длительную (иногда пожизненную) терапию флуконазолом (*Candida*-ИЭ) или вориконазолом (*Aspergillus*-ИЭ).

Эмпирическая антибактериальная терапия

При остро протекающем ИЭ антибактериальная терапия назначается эмпирически сразу же после трехкратного (с интервалом полчаса – час) взятия крови из вены для ее исследования на гемокультуру.

При выборе схемы такого лечения учитывают:

- наличие предшествовавшей антибиотикотерапии;
- ИЭНК или ИЭПК с уточнением срока проведения операции (ранний или поздний ИЭПК);

- место заражения инфекцией (внебольничный, нозокомиальный или ненозокомиальный, связанный с оказанием медицинской помощи ИЭ), данные по локальной антибиотикорезистентности и распространенности возбудителей ИЭ, требующих особых условий культивирования;

- при эмпирическом лечении MSSA-бактериемии/эндокардита назначение оксациллина/цефазолина ассоциируется с более низкими показателями смертности по сравнению с применением других бета-лактамов и ванкомицина.

Схемы эмпирической антибиотикотерапии при остром ИЭ представлены в табл. 5.

У пациентов с ИЭНК и поздним ИЭПК терапия должна быть направлена против таких возбудителей, как стафилококки, стрептококки и энтерококки. Терапия раннего ИЭПК и ИЭ, ассоциированных с оказанием медицинской помощи, должна воздействовать на MRSA, энтерококки и грамотрицательные патогены (кроме группы *НACEK*).

Важно отметить, что при ИЭ, ассоциированном с оказанием медицинской

помощи, в регионах, где распространенность MRSA-инфекций превышает 5%, некоторые эксперты рекомендуют сочетать ванкомицин с оксациллином до получения информации о возбудителе. Рифампицин рекомендуется только при ИЭПК. По мнению ряда экспертов, его надо назначать через три – пять дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином.

После идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам в схему лечения вносят соответствующие коррективы, если таковые необходимы.

Если патоген выделить не удастся даже с применением доступных современных методов диагностики, эмпирическую терапию целесообразно продолжить как минимум в течение пяти – семи дней. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры, исчезновение озноба, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) служит основанием для продолжения лечения (полный курс – четыре – шесть недель). В отсутствие положительной динамики требуется изменить схему антимикробной терапии.

Таблица 4. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного редкими возбудителями

Возбудитель (заболевание)	Терапия	Исходы лечения
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут плюс Ко-тримоксазол 960 мг каждые 12 часов плюс Рифампицин 300–600 мг/сут внутрь от трех до шести месяцев	Лечение считается успешным при достижении титра антител < 1:60 Возможно добавление гентамицина в течение первых трех недель
<i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут плюс Гидроксихлорохин* 200–600 мг/сут внутрь (курс лечения – более 18 месяцев)	Лечение признается успешным при титре иммуноглобулина G1 противофазы < 1:200, а титров иммуноглобулинов А и М < 1:50
<i>Bartonella</i> spp.**	Доксициклин 200 мг/сут внутрь в течение четырех недель плюс Гентамицин 3 мг/сут в/в в течение двух недель	Ожидаемый успех лечения составляет 90% и более
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг каждые 12 часов) в/в или перорально шесть недель и более или кларитромицин 500 мг каждые 12 часов в/в в течение двух недель, затем перорально в течение четырех недель плюс Рифампицин 300–1200 мг/сут	Оптимальное лечение не установлено
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин*** 500 мг каждые 12 часов в/в или перорально шесть месяцев и более	Оптимальное лечение не установлено
<i>Tropheryma whippelii</i> (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут плюс гидроксихлорохин 200–600 мг/сут перорально 18 месяцев и более	Оптимальная продолжительность терапии не известна

* Сочетание доксициклина с гидроксихлорохином по эффективности значительно превосходит монотерапию доксициклином.

** Получены сообщения о терапевтических схемах, включающих ампициллин 12 г/сут в/в или цефтриаксон 2 г/сут в/в в сочетании с гентамицином или нетилмицином. Дозы аналогичны дозам при лечении ИЭ, вызванного стрептококками и энтерококками.

*** Фторхинолоны второго поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин, в отношении внутриклеточных возбудителей *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp.



Таблица 5. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭ острого течения (до идентификации патогена)

Антибиотик	Доза, способ и частота введения
ВНЕБОЛЬНИЧНЫЙ ИЭНК ИЛИ ПОЗДНИЙ ИЭПК (≥ 12 МЕСЯЦЕВ)	
<i>Стандартная схема</i>	
Ампициллин	12 г/сут в/в в четыре – шесть введений
Оксациллин	12 г/сут в/в в четыре – шесть введений
Цефазолин плюс Гентамицин	8–10 г/сут в три-четыре введения
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение
<i>При непереносимости бета-лактамов</i>	
Ванкомицин плюс Гентамицин	30–60 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в два-три введения
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение
РАННИЙ ИЭПК (< 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ) ИЛИ НОЗОКОМИАЛЬНЫЙ И НЕНОЗОКОМИАЛЬНЫЙ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ИЭ	
Ванкомицин плюс Гентамицин плюс Рифампицин	30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в два введения
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение
	900–1200 мг в/в или внутрь в два-три введения

Таблица 6. Рекомендации по профилактике ИЭ при проведении стоматологических процедур высокого риска у больных группы высокого риска

Терапия*	Антибиотик	Доза, способ введения	
		взрослые	дети
Стандартная	Амоксициллин или ампициллин**	2 г перорально или в/в	50 мг/кг перорально или в/в
При аллергии к пенициллину или ампициллину	Клиндамицин	600 мг перорально или в/в	20 мг/кг перорально или в/в

* Однократно за 30–60 минут до процедуры.

** Альтернатива – цефалексин 2 г для взрослых или 50 мг/кг для детей перорально, цефазолин или цефтриаксон 1 г для взрослых или 50 мг/кг для детей в/в.

Хирургическое лечение

При неэффективности медикаментозной терапии показано хирургическое лечение. Основными показаниями к нему являются:

- некорректируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения;

- не контролируемый антибиотиками инфекционный процесс;
- грибковый эндокардит;
- абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты;
- наличие крупных вегетаций;
- повторные эпизоды тромбоэмболии.

Активный ИЭ не является противопоказанием к оперативному лечению.

Профилактика

Согласно рекомендациям экспертов ESC, профилактика ИЭ показана только пациентам с высоким риском неблагоприятного исхода (данное положение оспаривается рядом специалистов), которым проводятся стоматологические процедуры с максимально высоким риском развития бактериемии (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорация слизистой оболочки полости рта).

К группе высокого риска относятся:

- 1) больные с любым клапанным протезом, включая транскатетерную имплантацию клапана, или пациенты, у которых любой протезный материал был применен для пластики клапана сердца;
- 2) пациенты с ИЭ в анамнезе;
- 3) больные с врожденным пороком сердца (ВПС):
 - а) любой тип цианотичного (синего) ВПС;
 - б) любой тип ВПС, который восстановлен протезным материалом, выполнен хирургическим путем или с помощью чрескожной технологии, – до шести месяцев после операции или пожизненно, если имеется остаточный шунт или клапанная регургитация.

Рекомендации по профилактическим мероприятиям представлены в табл. 6. Антибиотикопрофилактика не рекомендуется:

- при других клапанных или ВПС;
- при выполнении манипуляций на других органах и тканях в отсутствие локальной инфекции. ☹

Antibacterial Therapy and Prevention of Infectious Endocarditis in Contemporary Conditions

B.S. Belov, DM, G.M. Tarasova, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

The problem of infectious endocarditis (IE) remains important because of high mortality rates and the development of severe complications. Timely information of doctors about modern methods of IE treatment is of great practical importance. The article presents the basic principles of antibiotic therapy and prevention of IE, taking into account the latest recommendations of experts of the European Society of Cardiology.

Key words: infectious endocarditis, antibacterial therapy, antibiotic resistance



I Национальный
конгресс по
менопаузе

31 мая – 02 июня
2019, Москва

Реклама

I Национальный конгресс по менопаузе
с международным участием



*Место
проведения*

Москва, ФГБУ «Научный
медицинский исследовательский
центр эндокринологии»
Минздрава России



Аудитория

Гинекологи, эндокринологи,
дерматологи, урологи,
кардиологи, геронтологи,
неврологи, ревматологи, терапевты

www.menopause-congress.ru

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только НОВИНКИ ~

~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки ~

~ Подарки и СКИДКИ покупателям ~

~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



OSTEOPATHY OPEN
международный конгресс

2019



«СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ И СОХРАНЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ДИАЛОГ»



14 – 16 июня 2019 г., Москва,
гостиничный комплекс «Измайлово Бета», Измайловское шоссе, д. 71, корп. 2Б

Впервые в Москве с 14 по 16 июня 2019 года в соответствии с планом научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации состоится Международный конгресс Osteopathy Open.

Приглашаем принять участие в конгрессе остеопатов и врачей, работающих в различных сферах медицины.



Основные темы научной программы

- Взаимодействие различных специалистов в лечении функциональных расстройств
- Междисциплинарный подход в лечении неврологических и ортопедических пациентов. Реабилитационный потенциал остеопатии
- Функциональные подходы в реабилитации детей
- Тело и эмоция. Остеопатия и психотерапия
- Подходы к лечению функциональных нарушений работы внутренних органов
- Остеопатия, стоматология и логопедия. Пути взаимодействия
- Китайская медицина, рефлексотерапия и остеопатия
- Биодинамический подход в остеопатии
- Возможности коррекции функциональных нарушений метаболизма. Гомеопатия, прикладная кинезиология, диетология



Информация о конгрессе и регистрация на официальном сайте

@ www.osteopathie2019.ru

Оргкомитет конгресса
E-mail: info@osteopathie2019.ru
Tel. +7 (495) 134-25-65

Участие в выставке
Лариса Белая
E-mail: bel@makongress.ru

Официальный оператор конгресса
ООО «МАКО КОНГРЕСС
МЕНЕДЖМЕНТ»
www.makongress.ru

MAKO

Организаторы:



Аденурик®

фебуксостат

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты¹



Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни²

- Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки³
- Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии⁴
- Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов¹

Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016.
2. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print].
3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273-82.
4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188-194.

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окислительной и восстановительной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; **ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность;** заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой - головная боль; приступы подгры; диарея; тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016. RU_ADE-01-2017. Одобрено 04.2017.

Реклама

