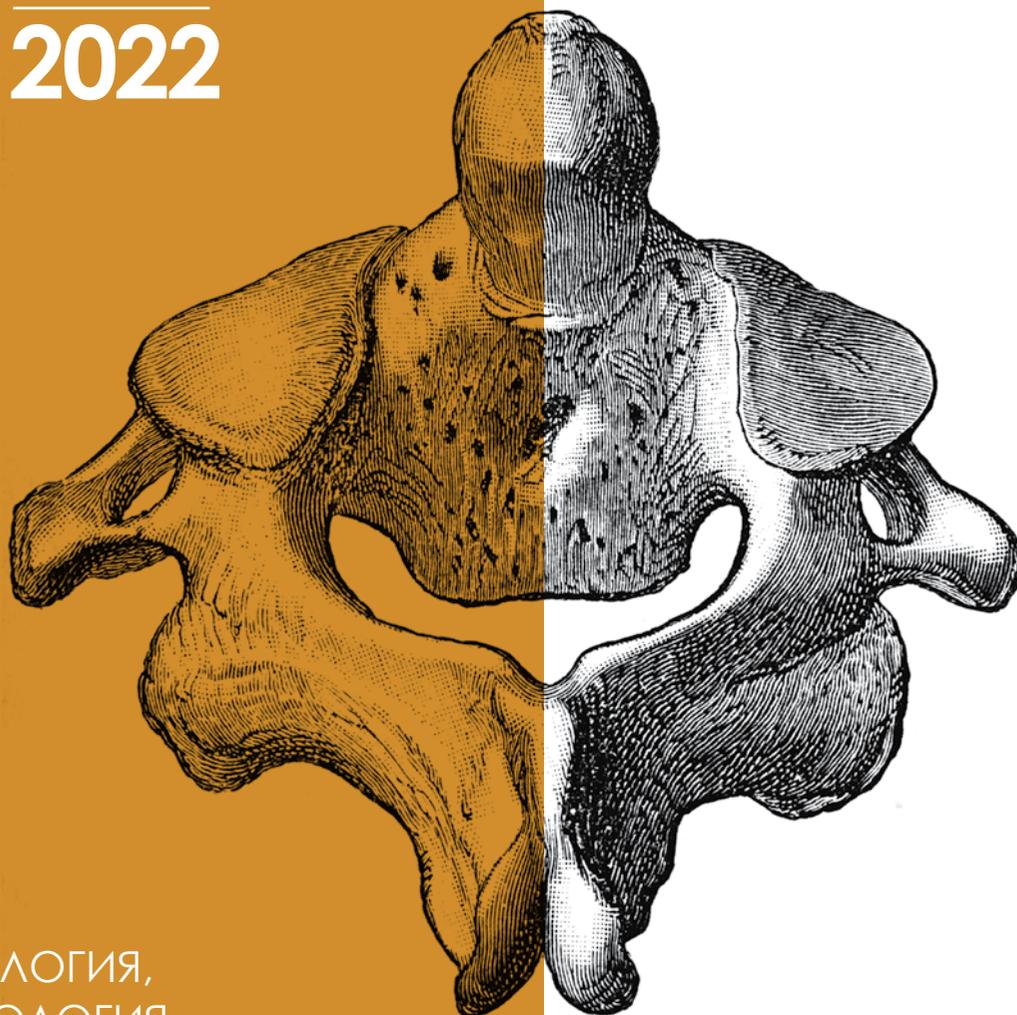


ЭФФЕКТИВНАЯ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **38** **ТОМ 18**
2022РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ № 4

Оценка безопасности
вакцин против COVID-19
у пациентов
с иммуновоспалительными
ревматическими
заболеваниями

8

Управление подагрой
у коморбидных больных:
фокус на фебуксостат

16

Преимущество
нимесулида
при боли в спине
вследствие патологии
опорно-двигательного
аппарата

32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Аденурик®

фебуксостат

< 360
МКМОЛЬ/Л

Сывороточную концентрацию мочевой кислоты следует поддерживать на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении всей жизни¹

1. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print].
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-020421.

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. В результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови. **Показания к применению.** Лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе). Профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести класс С по шкале Чайл-Пью (10-15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью.** Печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайл-Пью (7-9 баллов); серьезные аллергические реакции в анамнезе; серьезное сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия); заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояния после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. **Дозы.** Рекомендованная начальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. В случае, если концентрация мочевой кислоты в плазме крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2-4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с подагрой при применении являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания.** Следует избегать применения фебуксостата у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств. Пациенты, получающие химиотерапию по поводу гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и принимающие препарат Аденурик®, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная Информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746-020421. RU-ADE-03-2021-V01_press. Одобрено декабрь 2021.



Особые указания

Сердечно-сосудистые заболевания: следует избегать применения фебуксостата у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств.

Реклама





2022

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

- 31 марта – 1 апреля, **Казань**, V Съезд терапевтов Республики Татарстан (ПФО)
- 7–8 апреля, **Благовещенск**, 86-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 13–14 апреля, **Новосибирск**, VIII Съезд терапевтов СФО
- 28–29 апреля, **Ставрополь**, VI Съезд терапевтов СКФО
- 26–27 мая, **Санкт–Петербург**, V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», V Всероссийская конференция молодых терапевтов
- 9–10 июня, **Владивосток**, IV Съезд терапевтов ДВФО
- 23–24 июня, **Екатеринбург**, VI Съезд терапевтов УФО
- 8–9 сентября, **Сочи**, 87-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 12–14 октября, **Москва**, 17-й Национальный конгресс терапевтов
- 10–11 ноября, **Уфа**, 88-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 24–25 ноября, **Вологда**, 89-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 1–2 декабря, **Кемерово**, 90-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 15–16 декабря, **Ульяновск**, 91-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ

Зарегистрироваться на сайте rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14а, с.1
Телефон +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС



ИННОВАЦИОННАЯ ШКОЛА ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Москва | 2023

16-17
ФЕВРАЛЯ

СЕССИЯ ПО ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

- Липофилинг
- Липосакция

СЕССИЯ ПО КОСМЕТОЛОГИИ

- Зарубежные спикеры с инновациями своих стран
- Инновации в косметологии

МАСТЕР-
КЛАССЫ

ПАНЕЛЬНЫЕ
ДИСКУССИИ

Операции в режиме
LIFE-SURGERY

ПРЕМИЯ **ИННОВАЦИИ 2023**

☎ 8 800 600-73-51



isam-moscow.ru



@rscongress

☎ Viber/WhatsApp

☎ russianschool

+7 (909) 794-05-28

✉ info@russchool.org

+7 (906) 238-32-56

Реклама

НАУЧНЫЕ
ПАРТНЕРЫ



ИНСТИТУТ
пластической хирургии
и косметологии

ОРГАНИЗАТОР
КОНГРЕССА

**RUSSIAN
SCHOOL**

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 38.
Ревматология,
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 38.
Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

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

Scientific Editor
for 'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'
D.E. KARATEEV, Prof., MD, PhD

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

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

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

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

The information is available on the website www.umedp.ru.

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

Содержание

Клинические исследования

А.Н. КУЛИКОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА, Б.С. БЕЛОВ,
С.И. ГЛУХОВА
К вопросу о вакцинопрофилактике COVID-19 у пациентов
с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями 8

Клиническая эффективность

В.И. МАЗУРОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА, М.С. ПЕТРОВА,
Р.А. БАШКИНОВ
Патогенетическая терапия подагры у коморбидных
пациентов: преимущество фебуксостата 16

Обзор

И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ
Безопасная симптом-модифицирующая терапия
остеоартрита у коморбидных пациентов
с высоким кардиоваскулярным риском 24

Лекции для врачей

И.Б. БЕЛЯЕВА
Боли в спине: дифференциальная диагностика
и патогенетическая терапия 32

Contents

Clinical Studies

A.N. KULIKOV, N.V. MURAVYEVA, B.S. BELOV,
S.I. GLUKHOVA
On the Issue of Vaccine Prophylaxis of COVID-19 in Patients
with Immunoinflammatory Rheumatic Diseases

Clinical Efficacy

V.I. MAZUROV, I.B. BELYAYEVA, M.S. PETROVA,
R.A. BASHKINOV
Pathogenetic Therapy of Gout in Comorbid Patients:
the Advantage of Febuxostat

Review

I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV
Safe Symptom-Modifying Therapy
of Osteoarthritis in Comorbid Patients
with High Cardiovascular Risk

Clinical Lectures

I.B. BELYAYEVA
Back Pain: Differential Diagnosis
and Pathogenetic Therapy

ГИБРИДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

9-10
ДЕКАБРЯ
2022





К вопросу о вакцинопрофилактике COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

А.Н. Куликов, Н.В. Муравьева, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., С.И. Глухова, к.ф.-м.н.

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

Для цитирования: Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Глухова С.И. К вопросу о вакцинопрофилактике COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (38): 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-38-8-15

Для пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) характерен высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19, эффективным методом предотвращения которых может стать вакцинация. Однако ее применение теоретически сопряжено с обострением ИВРЗ или развитием новых аутоиммунных расстройств. Оценивали безопасность различных вакцин против COVID-19 у 372 пациентов с ИВРЗ и 170 лиц без ИВРЗ. Все участники опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты. Дополнительную информацию получали из медицинской документации. После иммунизации первым компонентом вакцин нежелательные явления (НЯ) отсутствовали как у пациентов с ИВРЗ, так и у здоровых лиц (49,5 и 32,4% соответственно; $p < 0,001$). После введения второго компонента вакцин часть пациентов с ИВРЗ, у которых не было отмечено ни одного НЯ, также оказалась значительно больше при сопоставлении со здоровой популяцией (59,0 и 46,3%; $p = 0,009$). Серьезных НЯ после введения второго компонента не зарегистрировано. После полной иммунизации у больных ИВРЗ значительно чаще отсутствовали какие-либо НЯ по сравнению со здоровым контролем (40,3 и 21,0%; $p < 0,001$). Обострения ИВРЗ и возникновения новых аутоиммунных феноменов после вакцинации двумя компонентами вакцин не отмечено. Согласно полученным данным, применение вакцин против COVID-19 при ИВРЗ представляется в достаточной степени безопасным.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, вакцинация, COVID-19, Гам-КОВИД-Вак, Спутник V, безопасность, нежелательные явления

Введение

В настоящее время проблема COVID-19 не теряет своей актуальности. На начало ноября 2022 г. в мире насчитывалось более 630 млн подтвержденных случаев заболевания и более чем 6,5 млн летальных исходов, из них в России – более 21,4 млн и 390 тыс. соответственно [1].

У лиц с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) частота развития любых инфекций повышена из-за отрицательного воздействия на иммунную систему как самой болезни, так и им-

муносупрессивных препаратов, поэтому COVID-19 может представлять серьезную опасность для этой когорты [2]. Согласно результатам двух метаанализов, при ИВРЗ более высокая частота инфицирования SARS-CoV-2, а также нарастающий риск госпитализации и летального исхода в результате развития COVID-19 [3, 4].

Наиболее эффективным методом профилактики и предотвращения тяжелого течения инфекционных заболеваний является вакцинация. Так, в рекомендациях Европейского альянса ревматологических



ассоциаций подчеркивается необходимость вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции практически всех пациентов с ИВРЗ [5], что также актуально в условиях текущей пандемии.

В настоящее время эксперты Всемирной организации здравоохранения одобрили к использованию 11 вакцин против COVID-19 [6]. Однако данные об их безопасности, эффективности и иммуногенности у лиц с ИВРЗ нередко противоречивы. Эти пациенты не были включены в протоколы клинических исследований, что существенно затрудняет интерпретацию разрозненных данных о вышеперечисленных проблемах в отношении применяемых вакцин и отчасти препятствует широкому их внедрению в реальную клиническую практику. Например, факт приема глюкокортикоидов (ГК) в течение 30 дней или какой-либо иной иммуносупрессивной терапии в течение трех месяцев до предполагаемой вакцинации был критерием невключения в фазу III испытаний эффективности и безопасности вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) [7], которая в настоящее время наиболее широко применяется в Российской Федерации.

Безопасность применения вакцин против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ заключается в минимальном риске развития или полном отсутствии обострения заболевания или формирования новых аутоиммунных феноменов. Немаловажным также представляется изучение и выявление факторов риска развития иных нежелательных явлений (НЯ). С учетом недостаточного количества данных по этой проблеме применительно к вакцинам, зарегистрированным на территории России, изучение их безопасности у пациентов с ИВРЗ является актуальным.

Цель исследования

Целью настоящей работы стала оценка безопасности применения вакцин против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ.

Материал и методы

Выборка была сформирована путем последовательного сплошного включения пациентов, поступивших на стационарное лечение ($n = 304$, 81,7%) или обратившихся в консультативно-диагностический центр ($n = 68$, 18,3%) ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». В контрольную группу вошли 170 лиц без каких-либо ИВРЗ.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

После подписания добровольного информированного согласия все участники были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты. Дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Статистическая обработка данных проведена с использованием прикладного пакета программ Statistica 11.0 (StatSoft, США) и SPSS Statistics 27 (IBM, США).

Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 372 пациента, среди них 290 женщин и 82 мужчины. Средний возраст участников – $49,6 \pm 15,2$ года. Они страдали различными ИВРЗ, в том числе ревматоидным артритом (РА) ($n = 209$), анкилозирующим спондилитом ($n = 47$), псориатическим артритом ($n = 22$), болезнью Шегрена ($n = 21$), недифференцированным спондилоартритом ($n = 19$), системной красной волчанкой ($n = 17$), системными васкулитами ($n = 8$), подагрой ($n = 7$), системной склеродермией ($n = 6$), болезнью Стилла взрослых ($n = 5$), IgG4-ассоциированным заболеванием ($n = 3$), а также ревматической полимиалгией, системным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ), болезнью депонирования пирофосфата кальция и overlap-синдромом ($n = 2$ на каждую патологию). Средняя длительность заболевания – $10,8 \pm 9,3$ года.

Большинство пациентов принимали базисные противовоспалительные препараты (БПВП): 127 – метотрексат (МТ), 46 – лефлуномид, 41 – гидроксихлорохин, 27 – сульфасалазин, 10 – микофенолата мофетил, 4 – азатиоприн, 1 – циклофосфамид. 127 пациентов получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): 91 – ритуксимаб (РТМ), 22 – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), 5 – абатацепт, по 3 – ингибиторы интерлейкина 17А и тоцилизумаб, 2 – тофацитиниб, 1 – белимумаб. Системная терапия ГК осуществлялась у 143 пациентов. 30 больных находились на монотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Лечение не проводилось у 45 пациентов.

Контрольную группу составили 170 испытуемых без каких-либо ИВРЗ, из них 121 женщина и 49 мужчин. Средний возраст – $38,0 \pm 14,6$ года.

Все участники исследования получили как минимум одну дозу вакцины против COVID-19, две дозы вакцины – 315 пациентов в основной группе, 162 в контрольной группе (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, среди коморбидной патологии у лиц с ИВРЗ по сравнению с лицами без ИВРЗ значимо чаще встречались гипертоническая болезнь, ожирение и ишемическая болезнь сердца, что можно объяснить более молодым возрастом вторых, повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне ИВРЗ, а также влиянием проводимой иммуносупрессивной терапии. Испытуемые контрольной группы были значимо чаще вакцинированы против гриппа, дифтерии и столбняка, гепатита В, чем испытуемые основной группы. Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции и кори в обеих группах достоверно не различался. Согласно данным анамнеза, развитие каких-либо НЯ после иммунизации указанными вакцинами значимо реже наблюдалось у пациентов с ИВРЗ.

После введения первого компонента вакцин местные и системные НЯ встречались в обеих группах, однако боль в месте инъекции без ограничения дви-



жения конечности, отек или гиперемия, слабость, лихорадка (в том числе выше 38 °С), артралгии или миалгии и озноб реже регистрировались у пациентов с ИВРЗ (табл. 2). Доля пациентов с тремя и более системными НЯ (СНЯ) в основной группе была значимо меньше, чем в контрольной группе. Только местные НЯ зарегистрированы у 11,6 и 14,1% соответственно, системные – у 20,4 и 18,8% соответственно. Однако эти различия были статистически незначимыми. Количество пациентов с ИВРЗ, у которых зарегистрировано развитие местных и системных НЯ, был значимо меньше, чем количество лиц без ИВРЗ, – 18,5 и 34,7% ($p < 0,001$). Какие-либо НЯ отсутствовали у 49,5% пациентов с ИВРЗ и у 32,4% лиц без ИВРЗ после вакцинации первым компонентом ($p < 0,001$).

У двух пациенток 44 и 52 лет с РА после вакцинации Спутником Лайт развился отек Квинке, который разрешился без последствий в результате применения эпинефрина внутримышечно и преднизолона внутривенно.

У пациента 43 лет с болезнью Стилла взрослых в стойкой безмедикаментозной ремиссии в течение 20 лет через 12 дней после вакцинации Спутником Лайт отмечены лихорадка до 40 °С, боль в горле, артралгии, миалгии, артрит левого локтевого сустава, снижение массы тела на 10 кг за один месяц. При обследовании по месту жительства выявлены лейкоцитоз – до 21×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 95 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 200 мг/л, ферритина – 3500 мкг/л. На фоне приема НПВП, преднизолона в дозе 90 мг внутривенно произошел частичный

Таблица 1. Коморбидная патология и предшествующая вакцинация у пациентов основной и контрольной групп, абс. (%)

Показатель	Основная группа (n = 372)	Контрольная группа (n = 170)	p
Пол:			
■ жен.	290 (78,0)	121 (71,2)	> 0,05
■ муж.	82 (22,0)	49 (28,8)	> 0,05
Вакцины:			
■ Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)	273 (73,4)	137 (80,6)	> 0,05
■ Спутник Лайт	56 (15,1)	6 (3,5)	< 0,001
■ КовиВак	34 (9,1)	18 (10,6)	> 0,05
■ ЭпиВакКорона	9 (2,4)	2 (1,2)	> 0,05
■ BNT162b2 (Pfizer/BioNTech)	0	6 (3,5)	0,002
■ мРНК-1273 (Moderna)	0	1 (0,6)	> 0,05
Два компонента вакцины	315 (84,7)	162 (95,3)	< 0,001
Хронические заболевания:			
■ гипертоническая болезнь	129 (34,7)	23 (13,5)	< 0,001
■ ожирение	65 (17,5)	10 (5,9)	< 0,001
■ ишемическая болезнь сердца	19 (5,1)	2 (1,2)	0,028
■ сахарный диабет	19 (5,1)	5 (2,9)	> 0,05
■ хроническая сердечная недостаточность	8 (2,2)	1 (0,6)	> 0,05
■ туберкулез легких	8 (2,2)	0	> 0,05
■ хроническая болезнь почек	8 (2,2)	1 (0,6)	> 0,05
■ онкологические заболевания	7 (1,9)	0	> 0,05
■ фибрилляция предсердий	5 (1,3)	1 (0,6)	> 0,05
■ острое нарушение мозгового кровообращения	5 (1,3)	0	> 0,05
■ первичный билиарный холангит	4 (1,1)	0	> 0,05
■ бронхиальная астма	4 (1,1)	1 (0,6)	> 0,05
■ хронический гепатит С	4 (1,1)	0	> 0,05
■ хронический гепатит В	3 (0,8)	0	> 0,05
■ инфаркт миокарда	3 (0,8)	1 (0,6)	> 0,05
■ хроническая обструктивная болезнь легких	3 (0,8)	0	> 0,05
■ амилоидоз	3 (0,8)	0	> 0,05
■ саркоидоз	1 (0,3)	0	> 0,05
Вакцинация за последние три года:			
■ против гриппа	55 (14,8)	87 (51,2)	< 0,001
■ против пневмококковой инфекции	38 (10,2)	16 (9,4)	> 0,05
■ против кори	19 (5,1)	9 (5,3)	> 0,05
■ против дифтерии и столбняка	5 (1,3)	10 (5,9)	0,003
■ против гепатита В	2 (0,5)	17 (10,0)	< 0,001
НЯ после вакцинаций, проведенных в течение всей жизни	14 (3,8)	25 (14,7)	< 0,001



Таблица 2. Нежелательные явления после введения первого и второго компонентов вакцин против COVID-19 в основной и контрольной группах, абс. (%)

Показатель	Первый компонент			Второй компонент		
	основная группа (n = 372)	контрольная группа (n = 170)	p	основная группа (n = 315)	контрольная группа (n = 162)	p
<i>Местные НЯ</i>						
Боль без ограничения движения	79 (21,2)	59 (34,7)	< 0,001	46 (14,6)	47 (29,0)	< 0,001
Боль с ограничением движения	26 (7,0)	14 (8,2)	> 0,05	10 (3,2)	8 (4,9)	> 0,05
Отек или гиперемия	26 (7,0)	23 (13,5)	0,014	16 (5,1)	22 (13,6)	0,002
<i>Системные НЯ</i>						
Слабость	90 (24,2)	53 (31,2)	> 0,05	68 (21,6)	40 (24,7)	> 0,05
Температура тела более 37 °С	79 (21,2)	60 (35,3)	< 0,001	59 (18,7)	40 (24,7)	> 0,05
Температура тела более 38 °С	15 (4,0)	21 (12,4)	< 0,001	15 (4,8)	13 (8,0)	> 0,05
Артралгии или миалгии	37 (9,9)	39 (22,9)	< 0,001	29 (9,2)	24 (14,8)	> 0,05
Головная боль	23 (6,2)	23 (13,5)	0,005	18 (5,7)	17 (10,5)	> 0,05
Озноб	17 (4,6)	34 (20,0)	< 0,001	12 (3,8)	14 (8,6)	0,028
Тошнота или рвота	7 (1,9)	2 (1,2)	> 0,05	4 (1,3)	2 (1,2)	> 0,05
Сонливость	7 (1,9)	4 (2,4)	> 0,05	5 (1,6)	3 (1,9)	> 0,05
Головокружение	7 (1,9)	1 (0,6)	> 0,05	4 (1,3)	0	> 0,05
Гипертоническая болезнь	4 (1,1)	2 (1,2)	> 0,05	3 (1,0)	2 (1,2)	> 0,05
Металлический привкус во рту	3 (0,8)	0	> 0,05	0	0	> 0,05
Тахикардия	2 (0,5)	0	> 0,05	1 (0,3)	2 (1,2)	> 0,05
Увеличение подмышечных лимфатических узлов	2 (0,5)	0	> 0,05	0	0	> 0,05
Отек Квинке	2 (0,5)	0	> 0,05	0	0	> 0,05
Потливость	1 (0,3)	1 (0,6)	> 0,05	3 (1,0)	0	> 0,05
Диарея	0	1 (0,6)	> 0,05	3 (1,0)	0	> 0,05
Сыпь	0	0	> 0,05	3 (1,0)	0	> 0,05
Другие	8 (2,2)	4 (2,4)	> 0,05	4 (1,3)	2 (1,2)	> 0,05
<i>Количество СНЯ</i>						
1 СНЯ	62 (16,7)	34 (20,0)	> 0,05	41 (13,0)	30 (18,5)	> 0,05
2 СНЯ	46 (12,4)	16 (9,4)	> 0,05	30 (9,5)	15 (9,3)	> 0,05
3 СНЯ	22 (5,9)	19 (11,2)	0,032	20 (6,3)	11 (6,8)	> 0,05
Более 3 СНЯ	15 (4)	22 (12,9)	< 0,001	12 (3,8)	11 (6,8)	> 0,05

регресс указанных проявлений с рецидивом на следующий день. Через два месяца после вакцинации госпитализирован в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». При обследовании обнаружены субфебрилитет, артриты локтевых суставов, лейкоцитоз – до $15 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – до $440 \times 10^9/\text{л}$, гипохромная нормоцитарная анемия легкой степени, СОЭ – 140 мм/ч, уровень СРБ – 103 мг/л, ферритина – 2760 мкг/л. Констатировано также обострение болезни Стилла взрослых. На фоне терапии дексаметазоном в дозе 12 мг внутривенно ка-

пельно, метилпреднизолоном в дозе 36 мг/сут наблюдались нормализация температуры, купирование боли в горле, артритов, снижение лабораторных признаков активности заболевания, инициирована терапия МТ в дозе 10 мг подкожно с постепенным повышением до 20 мг/нед на амбулаторном этапе. Через шесть месяцев после выписки из стационара зафиксирована клинико-лабораторная медикаментозная ремиссия заболевания. В настоящее время пациент получает метилпреднизолон в дозе 4 мг/сут и МТ в дозе 15 мг/нед.



Один (2,9%) пациент, иммунизированный первым компонентом КовиВака, и 6 (10,7%) больных, иммунизированных Спутником Лайт, сообщили о предполагаемом обострении ИВРЗ в виде появления или нарастания артралгий или слабости. С учетом отсутствия длительной утренней скованности, припухлости суставов, увеличения уровня маркеров системного воспаления, а также с учетом регресса симптоматики без дополнительных лечебных мероприятий предположение об истинном обострении ИВРЗ было отвергнуто во всех случаях, клиническая картина расценена как поствакцинальная реакция.

После введения второго компонента вакцин в основной группе значимо реже встречались такие местные НЯ, как боль без ограничения движения конечности и отек или гиперемия. Для СНЯ различия получены только в отношении частоты развития озноба. Между основной и контрольной группами не отмечено достоверной разницы в отношении количества пациентов с тремя и более СНЯ. Возникновение только местных НЯ зафиксировано у 8,3% пациентов с ИВРЗ и 12,3% лиц без ИВРЗ, системных НЯ – у 21,0 и 14,2% соответственно. При этом различия были статистически незначимыми. При сравнении основной и контрольной групп в отношении количества пациентов, у которых после иммунизации вторым компонентом вакцин зафиксированы как местные, так и системные НЯ, было отмечено преимущество первой – 11,7 и 27,2% ($p < 0,001$). Кроме того, число пациентов с ИВРЗ, у которых не было отмечено ни одного НЯ, было больше – 59,0 и 46,3% соответственно ($p = 0,009$). Серьезных НЯ после введения второго компонента не зарегистрировано.

После полной иммунизации какие-либо НЯ отсутствовали у 40,3% пациентов с ИВРЗ и у 21,0% лиц без ИВРЗ ($p < 0,001$).

Сочетание местных и системных НЯ зарегистрировано в обеих группах, однако достоверно реже оно наблюдалось в основной группе – 9,2 и 19,1% соответственно ($p = 0,002$).

Развития новых аутоиммунных феноменов после иммунизации двумя компонентами вакцин не отмечено.

У пациентки 55 лет с РА при длительной отмене МТ в связи с вакцинацией повысилась активность основного заболевания (боли в мелких суставах кистей, утренняя скованность продолжительностью до одного часа) через две недели после введения первого компонента КовиВака. После введения второго компонента появилась припухлость мелких суставов кистей, увеличилась до двух часов утренняя скованность. При обследовании обнаружено повышение маркеров системного воспаления: СОЭ – до 60 мм/ч, уровень СРБ – до 10 мг/л. Указанные проявления расценены как обострение заболевания вследствие неадекватно длительной отмены МТ до и после иммунизации (суммарно шесть недель), что является совершенно неприемлемым. Купирование обострения отмечено после возобновления иммуносупрессивной терапии.

В то же время 20 (7,3%) пациентов, получивших два компонента Спутника V, сообщили об ухудшении состояния после вакцинации в виде развития артралгий и слабости, однако длительной утренней скованности, припухлости суставов и увеличения маркеров системного воспаления не обнаружено, в связи с чем предположение об истинном обострении ИВРЗ отвергнуто во всех случаях, клиническая картина расценена как поствакцинальная реакция.

У пациентов с ИВРЗ, которые были вакцинированы Спутником V ($n = 222$), установлены факторы риска развития одного или более местного и системного НЯ (табл. 3).

Таблица 3. Факторы риска развития местных и системных НЯ после вакцинации Гам-КОВИД-Вак у пациентов с ИВРЗ

Показатель	Первый компонент		Второй компонент		Два компонента	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Женский пол	3,168 (1,138–8,823)	0,027	3,624 (1,031–12,372)	0,045	4,929 (1,076–22,579)	0,04
Возраст 60 лет и старше	0,470 (0,204–1,083)	> 0,05	0,784 (0,308–1,996)	> 0,05	0,617 (0,207–1,839)	> 0,05
ВЗС	0,373 (0,151–0,919)	0,032	0,499 (0,183–1,359)	> 0,05	0,429 (0,136–1,349)	> 0,05
СЗСТ	1,861 (0,715–4,483)	> 0,05	1,648 (0,581–4,675)	> 0,05	1,852 (0,559–6,130)	> 0,05
Длительность ИВРЗ более 10 лет	0,406 (0,193–0,855)	0,018	0,502 (0,213–1,181)	> 0,05	0,359 (0,136–0,950)	0,039
МТ	2,586 (1,263–5,293)	0,009	1,941 (0,854–4,410)	> 0,05	2,485 (0,972–6,356)	> 0,05
Другие БПВП	1,164 (0,559–2,423)	> 0,05	1,253 (0,544–2,883)	> 0,05	1,522 (0,602–3,846)	> 0,05
РТМ	1,374 (0,633–2,981)	> 0,05	2,349 (1,007–5,480)	0,048	1,794 (0,684–4,704)	> 0,05
иФНО-α	0,578 (0,115–2,889)	> 0,05	1,094 (0,216–5,547)	> 0,05	1,233 (0,225–6,773)	> 0,05
Другие ГИБП	0,404 (0,046–3,557)	> 0,05	1,559 (0,288–8,445)	> 0,05	0,750 (0,080–7,028)	> 0,05
НПВП	0,773 (0,327–1,825)	> 0,05	0,551 (0,176–1,722)	> 0,05	0,885 (0,312–2,513)	> 0,05



Оказалось, что единственным фактором риска развития указанного сочетания НЯ после введения первого и второго компонентов, а также после полной иммунизации является женский пол. Прием МТ значимо сопряжен с возникновением местных и системных нежелательных явлений после вакцинации первым компонентом, однако такой связи не зафиксировано после иммунизации вторым компонентом и полной вакцинации. Аналогичные данные получены в отношении РТМ, применение которого увеличивало риск развития НЯ после второго, но не после первого компонента вакцины, а также после полной вакцинации.

У пациентов с длительностью ИВРЗ более десяти лет отмечен значимо более низкий риск развития местных и системных НЯ после иммунизации первым компонентом вакцины и полной вакцинации. Данная клиническая характеристика не оказывала значимого влияния на частоту развития указанных НЯ после введения второй дозы вакцины. Кроме того, у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС) риск возникновения упомянутой выше комбинации НЯ был значимо меньше после введения первой дозы вакцины. После вакцинации вторым или двумя компонентами наличие указанной нозологии не ассоциировалось с меньшей частотой развития этих НЯ. Безусловно, полученные данные требуют подтверждения на более крупных выборках пациентов с ИВРЗ.

Обсуждение результатов

Результаты исследования свидетельствуют об удовлетворительной переносимости вакцин против COVID-19 и относительно низкой частоте развития НЯ, что также демонстрируется в некоторых зарубежных работах. Так, согласно данным реестра Глобального ревматологического альянса, в который было включено 2860 пациентов с ИВРЗ, у 1371 (47,9%) после вакцинации зарегистрировано как минимум одно НЯ длительностью не менее двух дней. При этом наиболее частыми были слабость или сонливость – 33,4%, головная боль – 27,7%, артралгии или миалгии – 22,8%, озноб – 19,9%. Значимых различий по частоте НЯ в зависимости от применяемых вакцин не получено [8]. В исследовании S. Cherian и соавт., в котором сравнивалась безопасность вакцин у пациентов с ИВРЗ (n = 513) и лиц контрольной группы (n = 211), наиболее распространенными НЯ были локальная боль (25 и 24,2% соответственно), лихорадка (18,3 и 19,9%), утомляемость (17,9 и 17,0%), головная боль (13,8 и 11,4%), миалгии (9,6 и 12,3%), озноб (2,7 и 1,9% соответственно) [9]. Статистически значимых различий между двумя группами, а также по частоте НЯ в зависимости от вакцин не выявлено. Опубликованы единичные работы по оценке безопасности вакцин у пациентов с ИВРЗ, зарегистрированных в России. Согласно данным аргентинского национального мульти-

центрового регистра, в который были включены вакцинированные против COVID-19 пациенты с ИВРЗ, после иммунизации первым компонентом Спутника V (n = 631) местные НЯ зарегистрированы у 8%, гриппоподобный синдром – у 11%, а после второго компонента (n = 193) – у 3 и 5% соответственно [10]. В другое исследование, проведенное Н.М. Булановым и соавт., было включено 157 пациентов с ИВРЗ и 168 испытуемых без каких-либо ревматических заболеваний [11]. Установлено, что в основной группе НЯ значимо реже встречались после введения первого компонента (72,0 и 82,7% соответственно; p = 0,024) и после полной вакцинации (78,3 и 89,3% соответственно; p = 0,01). За исключением боли в месте инъекции после иммунизации первым компонентом (p = 0,023) значимых различий в отношении частоты развития НЯ в двух группах не выявлено. Согласно полученным данным, факторами риска развития НЯ являются женский пол, а также, возможно, терапия МТ или РТМ. Наличие ВЗС, длительность ИВРЗ более десяти лет или возраст старше 60 лет ассоциировались со снижением риска развития НЯ. Подобные результаты были продемонстрированы в работе L. Voekel и соавт. Так, женский пол и возраст менее 55 лет были независимым образом связаны с увеличенным риском развития НЯ в целом, в том числе системных, а также НЯ средней и тяжелой степени [12]. Согласно данным, представленным С. Rotondo и соавт., риск развития НЯ у пожилых пациентов был значимо ниже после введения как первого (отношение шансов (ОШ) 0,95 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,92–0,97; p = 0,001), так и второго компонента вакцины (ОШ 0,95 (95% ДИ 0,92–0,99); p = 0,012) [13]. В то же время исследователи выявили статистически значимо меньшую частоту НЯ у пациентов с неактивной фазой болезни (29%) по сравнению с лицами с низкой (57%) или умеренной/высокой (63%) фазой активности заболевания (p = 0,002 и p = 0,006 соответственно). В другом исследовании было показано, что конституциональные симптомы достоверно чаще выявлялись у пациентов с РА (p = 0,029), которые получали иФНО-α (p = 0,01) или МТ (p = 0,033) [14].

В нашем исследовании ассоциированное с вакцинацией обострение ИВРЗ зарегистрировано у 1 (0,27%) пациента, что согласуется с данными литературы. Так, сообщается о низкой частоте ухудшения течения ИВРЗ [9, 15]. В то же время в уже упомянутой выше работе по изучению безопасности Гам-КОВИД-Вак указано, что 16,5% пациентов сообщили об обострении ИВРЗ после вакцинации [11]. Согласно данным Санкт-Петербургского регистра, из 2134 ревматологических пациентов, которые были вакцинированы против COVID-19, об обострении основного заболевания сообщили 12%. Однако при осмотре врачом-ревматологом появившаяся симптоматика расценена как обострение только в 1,57% случаев, остальные



случаи классифицированы как поствакцинальные реакции, которые разрешались в течение одной-двух недель [16].

Согласно обзору отечественной литературы, частота обострений ИВРЗ после вакцинации против COVID-19, по-видимому, является достаточно низкой (5–7%) и не имеет достоверных связей с проводимой иммуносупрессивной терапией или определенной вакциной [17].

Установить достоверную связь между вакцинацией и обострением ИВРЗ достаточно непросто, поскольку проявления поствакцинальных реакций и активности заболевания схожи (артралгии, миалгии, слабость, лихорадка). Решение об обострении или возрастании активности ИВРЗ может и должен принимать только врач-ревматолог с учетом данных анамнеза, объективного осмотра и лабораторных исследований (воспалительные и иммунологические маркеры).

Истинное ухудшение течения ИВРЗ следует заподозрить только в случае длительного (более четырех – шести недель) персистирования симптомов, отсутствия эффекта от симптоматического лечения (НПВП, антигистаминные препараты) и особенно в случае оправданного усиления иммуносупрессивной терапии, что в свою очередь требует комплексного обследования пациентов с использованием мультисистемного подхода и длительного поствакцинального периода наблюдения.

Даже с учетом минимальной вероятности обострения ИВРЗ на фоне иммунизации подавляющее большинство таких пациентов необходимо вакцинировать против COVID-19, поскольку снижение риска инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения инфекции существенно превосходит потенциальный риск развития серьезных НЯ и обострения болезни. В настоящее время эта позиция полностью соответствует мнению ведущих экспертов международных и национальных ревматологических сообществ, включая Ассоциацию ревматологов России, что отражено в действующих рекомендациях [18].

Следует подчеркнуть, что, согласно указанным выше рекомендациям, возможна временная отмена некоторых иммуносупрессивных препаратов во время вакцинации против COVID-19 с целью

повышения уровней постиммунизационного ответа. Однако указанные положения, основанные на мнении экспертов, большей частью экстраполированы из работ по оценке других вакцин (в частности, пневмококковой) и окончательно пока не подтверждены в сравнительных исследованиях. Необходимо также иметь в виду, что эти положения носят рекомендательный характер, поэтому не требуют строгого соблюдения во всех без исключения случаях. Безусловно, разнообразие клинических вариантов течения ИВРЗ (равно как и других заболеваний) невозможно полностью уложить в жесткие рамки какой-либо схемы. Решение о временном прекращении приема БПВП или ГИБП следует принимать в каждой ситуации индивидуально с учетом состояния больного и активности заболевания, поскольку неоправданная отмена препарата во время вакцинации чревата обострением ИВРЗ, как было показано выше. Данное обстоятельство также может способствовать низкой приверженности пациентов вакцинации в дальнейшем.

Заключение

Согласно полученным данным, вакцинация пациентов с ИВРЗ против COVID-19 является достаточно безопасной. Возникновения новых аутоиммунных феноменов не отмечено ни у одного больного. Обострение заболевания зарегистрировано только в одном случае. В соответствии с предварительными данными, фактором риска более частого развития местных и системных НЯ является женский пол. Не исключена в этом и роль терапии МТ или РТМ, что, безусловно, требует уточнения на более крупной выборке пациентов. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки эффективности и иммуногенности применяемых вакцин против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ. ☺

Конфликт интересов

*Исследование выполнено в рамках темы
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт ревматологии им. В.А. Насоновой»,
№ государственного задания 1021051503137-7.
Конфликт интересов отсутствует.*

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard // <https://covid19.who.int/>.
2. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. COVID-19: ревматологические аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (16): 18–25.
3. Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. Ann. Rheum. Dis. 2021; 80 (3): 384–391.
4. Conway R., Grimshaw A.A., Konig M.F., et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (5): 766–775.
5. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. 2020; 79 (1): 39–52.



6. Vaccines Granted Emergency Use Listing (EUL) by WHO // <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>.
7. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397 (10275): 671–681.
8. Sattui S.E., Liew J.W., Kennedy K., et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open*. 2021; 7 (3): e001814.
9. Cherian S., Paul A., Ahmed S., et al. Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey. *Rheumatol. Int*. 2021; 41 (8): 1441–1445.
10. Isnardi C.A., Schneeberger E.E., Kreimer J.L., et al. An Argentinean cohort of patients with rheumatic and immune-mediated diseases vaccinated for SARS-CoV-2: the SAR-CoVAC Registry-protocol and preliminary data. *Clin. Rheumatol*. 2022; 41 (10): 3199–3209.
11. Буланов Н.М., Новиков П.И., Гуляев С.В. и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021; 30 (4): 23–28.
12. Boekel L., Kummer L.Y., van Dam K.P.J., et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3 (8): e542–e545.
13. Rotondo C., Cantatore F.P., Fornaro M., et al. Preliminary data on post market safety profiles of COVID-19 vaccines in rheumatic diseases: assessments on various vaccines in use, different rheumatic disease subtypes, and immunosuppressive therapies: a two-centers study. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9 (7): 730.
14. Ramirez G.A., Della-Torre E., Moroni L., et al. Correspondence on 'Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort'. *Ann. Rheum. Dis*. 2021; 80 (10): e159.
15. Fragoulis G.E., Bournia V.K., Mavrea E., et al. COVID-19 vaccine safety and nocebo-prone associated hesitancy in patients with systemic rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Rheumatol. Int*. 2021; 42 (1): 31–39.
16. Gaydukova I., Mazurov V., Inamova O., Gaydukova E. COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases – results of 2,134 cases analysis. *Ann. Rheum. Dis*. 2022; 81: 968.
17. Белов Б.С., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60 (1): 21–31.
18. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (3): 239–254.

On the Issue of Vaccine Prophylaxis of COVID-19 in Patients with Immunoinflammatory Rheumatic Diseases

A.N. Kulikov, N.V. Muravyeva, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, S.I. Glukhova, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

Patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (IRD) are at high risk of SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19, for which vaccination may be an effective method of prevention, but its use may theoretically be associated with an exacerbation of IRD or the development of new autoimmune disorders. The safety of various vaccines against COVID-19 was assessed in 372 patients with IRD and 170 healthy controls. All participants were interviewed by the research physician using a unified questionnaire. Additional information was obtained from medical records.

There were no adverse events (AEs) after immunization with the first component of the vaccines in both groups (49,5 and 32,4%, respectively; $p < 0.001$).

After the introduction of the second component, the proportion of patients with IRD who did not have any AE was also significantly greater when compared with the control (59,0 and 46,3%; $p = 0.009$). Serious AEs after the introduction of the second component were not registered.

After full immunization, patients with IRD were significantly more likely to have no AEs compared to control (40.3 vs. 21.0%; $p < 0.001$). Exacerbation of IRD and the emergence of new autoimmune phenomena after vaccination with two components of the vaccine were not noted.

According to the data obtained, the use of vaccines against COVID-19 in IRD appears to be quite safe.

Key words: immunoinflammatory rheumatic diseases, vaccination, COVID-19, Gam-COVID-Vac, Sputnik V, safety, adverse events



Патогенетическая терапия подагры у коморбидных пациентов: преимущество фебуксостата

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

Адрес для переписки: Вадим Иванович Мазуров, maz.nwgm@gmail.com

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Петрова М.С., Башкинов Р.А. Патогенетическая терапия подагры у коморбидных пациентов: преимущество фебуксостата. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (38): 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-38-16-22

Рассмотрены возможности современной патогенетической терапии подагры. Так, применение фебуксостата (препарата Аденирикс) обеспечивает не только более высокую эффективность в снижении и поддержании уровня мочевой кислоты, но и лучшую переносимость лечения. Несомненным преимуществом фебуксостата перед аллопуринолом является возможность применения у лиц пожилого возраста без коррекции дозы, а также у страдающих хронической болезнью почек.

Ключевые слова: подагра, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат, хроническая болезнь почек

Введение

Согласно современным представлениям, подагрой считается хроническое заболевание, связанное с нарушением мочевого обмена, вследствие чего в крови повышается уровень мочевой кислоты (МК), в тканях откладываются кристаллы натриевой соли МК (ураты), что клинически проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов (тофусов) [1–11].

В Российской Федерации подагрой страдает 0,3% взрослого населения [2, 3].

Несмотря на имеющиеся в настоящее время данные о механизмах развития подагры, ее терапия не всегда бывает успешной. Большую проблему представляет высокая частота коморбидных состояний, среди которых наиболее значимыми являются патологии сердечно-сосудистой системы и почек [12–24].

Доказано, что высокая концентрация МК в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, сахарным диабетом (СД) 2 типа и метаболическим синдромом (МС) [20, 25–30]. Согласно данным рандомизированных исследований, частота артериальной гипертензии (АГ) у больных подагрой колеблется от 36 до 41%, а при сочетании с МС увеличивается до 72% [30]. Установлена ассоциация

подагры с ожирением и дислипидемией [19], причинами которой в большинстве случаев являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [17]. Установлено, что риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) или цереброваскулярной болезни у больных АГ и гиперурикемией (ГУ) повышен в три – пять раз по сравнению с пациентами с АГ и нормоурикемией [21]. Увеличение уровня МК у лиц с сердечной недостаточностью (СН) рассматривается как показатель плохого прогноза и необходимости трансплантации сердца [22, 23].

Доказано, что ГУ вызывает констрикцию почечных сосудов, коррелирует с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвует в развитии дисфункции эндотелия [24]. Другие потенциальные механизмы, с помощью которых ГУ и/или повышенная активность ксантиноксидазы могут способствовать повреждению сосудов, включают адгезию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию воспалительного ответа [25].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что коррекция ГУ может предотвращать развитие сердечно-сосудистых катастроф.

Жизнеугрожающим осложнением подагры признана уратная нефропатия, которая обусловлена снижени-



ем экскреции МК, индуцированной кристаллизацией уратов в почках на фоне повышенного их выделения (более 800 мг/сут).

При подагрической нефропатии развиваются моче-кислая блокада канальцев почек, мочекислый нефролитиаз и хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит.

У некоторых пациентов ГУ дебютирует клинически проявлениями мочекаменной болезни [1].

Представленные данные свидетельствуют о том, что неблагоприятный жизненный прогноз у больных подагрой связан с более ранним развитием и тяжелым течением атеросклероза, ИБС, АГ, сердечно-сосудистых катастроф и хронической болезни почек (ХБП).

Уратснижающая терапия у пациентов с коморбидной патологией способна существенно улучшить течение этих жизнеугрожающих состояний.

Современная стратегия патогенетической терапии подагры

Общие принципы

Современная стратегия лечения подагры основана на рекомендациях Ассоциации ревматологов России 2017 г., Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2016–2018 гг., Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 2020 г. [7]. Она предполагает купирование острого приступа подагры, применение уратснижающей терапии, а также рекомендации по изменению образа жизни и лекарственной терапии коморбидных заболеваний [26–35].

Каждый пациент с подагрой должен быть информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК ниже 360 мкмоль/л. Кроме того, каждый страдающий подагрой должен получить рекомендации относительно образа жизни: снижение массы тела при необходимости, отказ от приема алкоголя (пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, исключение переедания, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов, регулярные физические упражнения. Кроме того, каждый больной подагрой систематически должен проходить скрининг на коморбидные состояния и факторы сердечно-сосудистого риска: ХБП, ИБС, СН, острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, АГ, СД 2 типа, курение, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры.

Как было отмечено ранее, ведение пациентов с подагрой включает купирование приступа подагрического артрита и терапию в межприступный период

(профилактика повторных обострений суставного синдрома, лечение внесуставных проявлений подагры – подагрических тендинитов, подагрической нефропатии и др.).

Немедикаментозная коррекция

При подагре назначается лечебное питание с исключением продуктов, содержащих большое количество пуринов, ограничением соли и жиров. Последние обладают гиперурикемическим воздействием. В рацион включаются щелочные минеральные воды и цитрусовые для усиления выведения из организма уратов. Общее количество потребляемой в сутки свободной жидкости следует увеличить до 2,5 л, если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы.

При сочетании подагры с ожирением назначается гипокалорийное питание. В рационе сокращается количество хлебобулочных изделий, каш, легко всасывающихся углеводов, жиров.

Больным не рекомендуется полное голодание, так как оно уже в первые дни увеличивает урикемию.

Медикаментозное лечение

Препаратами первой линии для купирования острой подагрической атаки являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или колхицин [1, 7].

Колхицин – ингибитор фосфатазы, тормозящий процессы деления клеток. Эффект препарата обусловлен уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией рН тканевой жидкости и ограничением кристаллизации МК [1, 2].

Колхицин можно назначать по следующим схемам:

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

Абсолютным противопоказанием для назначения колхицина считается сочетание почечной и печеночной недостаточности.

С целью купирования проявлений острого подагрического артрита широко применяются НПВП. Среди НПВП с учетом риска развития побочных эффектов НПВП, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, предпочтение отдается селективным ингибиторам циклооксигеназы 2, например нимесулиду.

В случае неэффективности или наличия противопоказаний для применения колхицина и НПВП используют глюкокортикоиды (ГК):

- преднизолон перорально 0,5 мг/кг в первые сутки с последующим снижением дозы по 5 мг через день;
- дексаметазон внутримышечно 8 мг, при необходимости введение повторяют через 24–48 часов;



- дипроспан периартикулярно, его доза определяется размером сустава;
- метилпреднизолон внутривенно капельно по 250–500 мг, при необходимости введение повторяют через 24 часа.

У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГК (перорально и периартикулярно) следует рассмотреть возможность использования ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ-1), в частности канакинумаба в дозе 150 мг подкожно.

В соответствии с рекомендациями экспертов EULAR 2016 г. [31], показаниями к началу уратснижающей терапии являются:

- ✓ приступы подагрического артрита не менее двух раз в год;
- ✓ наличие тофусов;
- ✓ уратная артропатия и/или наличие камней в почках;
- ✓ пациенты молодого возраста с уровнем МК в сыворотке крови более 8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или с сопутствующими заболеваниями (ХБП, АГ, ИБС, СН).

Препаратом первой линии считается аллопуринол. Терапию аллопуринолом необходимо начинать с низких доз (100 мг/сут) и увеличивать их при необходимости на 100 мг через каждые две – четыре недели для достижения целевого уровня МК 360 мкмоль/л. Длительность лечения составляет шесть месяцев. В последующем назначается поддерживающая доза аллопуринола – 100 мг/сут.

При недостаточности функции почек доза аллопуринола определяется в соответствии с величиной клиренса креатинина. При клиренсе креатинина более 60 мл/мин аллопуринол показан в дозе 200 мг/сут, менее 40 мл/мин – в дозе 100 мг/сут. При снижении клиренса креатинина менее 10 мл/мин прием аллопуринола ограничивается – 100 мг в три дня. Применение более высоких доз может усугубить течение ХБП.

Противопоказаниями для применения аллопуринола являются выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с ГУ).

У пациентов с подагрой, которые нечувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания для его назначения, согласно рекомендациям EULAR и ACR, необходимо использовать фебуксостат [31].

Фебуксостат

Особенности структуры и механизма действия

Фебуксостат – 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота – непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, являющийся производным арилтиазола. Его терапевтическое действие связано со снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови путем селективного подавления ксантиноксидазы.

Молекулярная структура фебуксостата существенно отличается от молекулярной структуры аллопуринола. Поэтому фебуксостат в терапевтиче-

ских концентрациях не влияет на другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза, пурипнуклеозидфосфорилаза.

Фебуксостат – мощный и селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, его константа ингибирования в условиях *in vitro* составляет менее 1 нМ. Показано, что фебуксостат в значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы ксантиноксидазы. Кроме того, вещество ингибирует данный фермент благодаря образованию высокоаффинных связей. В отличие от фебуксостата аллопуринол связывается только с одной формой фермента и эта связь гораздо слабее. Важно также отметить, что фебуксостат практически не влияет на активность других ферментов пуринового и пиримидинового метаболизма [36]. Следует также отметить, что в отличие от аллопуринола при применении фебуксостата у пациентов с нарушенной функцией почек нет необходимости в подборе дозы [37].

Клинические исследования эффективности и профиля безопасности

Эффективность фебуксостата оценена в ходе большого количества клинических исследований, в том числе наивысшего уровня доказательности. В этих исследованиях эффективность фебуксостата сравнивали как с плацебо, так и с аллопуринолом.

Так, в плацебо-контролируемом исследовании фазы I, в котором принимали участие 154 здоровых добровольца [38], оценивали эффективность фебуксостата в зависимости от дозы. Доза фебуксостата титровалась в пределах 10–120 мг/сут в течение двух недель, при этом снижение концентрации МК составило 25–70% в зависимости от дозы. Таким образом был доказан дозозависимый эффект применения фебуксостата.

В другом многоцентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании в течение 28 дней оценивали эффективность и профиль безопасности фебуксостата в дозах 40, 80 и 120 мг/сут у пациентов с подагрой и ГУ [39]. Количество больных с уровнем МК менее 360 мкмоль/л и степень ее снижения достоверно выше были у принимавших фебуксостат в любой дозе по сравнению с получавшими плацебо. Так, в группе фебуксостата в дозе 120 мг/сут целевого уровня МК достигли 94% больных, в группе фебуксостата в дозе 80 мг/сут – 76%, в группе фебуксостата в дозе 40 мг/сут – 54%, в группе плацебо – 0% пациентов. Это исследование было продолжено и получило название FOCUS, а его результаты опубликованы после четырех лет наблюдения [40]. Доля пациентов, у которых сохранялся целевой уровень МК, была значительной и составила 78% по итогам первого года применения фебуксостата, 76% – по итогам второго года, 84 и 90% – по итогам третьего и четвертого годов.



Кроме того, снижение уровня МК ассоциировалось с уменьшением вероятности развития обострений и появления тофусов. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, патология желудочно-кишечного тракта, повышение содержания печеночных ферментов, головная боль, гиперлипидемия.

Значительное внимание в ходе исследований фебуксостата было уделено сравнению его эффективности и профиля безопасности с таковыми аллопуринола. Так, проведено рандомизированное двойное слепое 52-недельное многоцентровое исследование фазы III FАСТ [41]. В исследовании приняли участие 760 пациентов с подагрой. Уровень МК до начала лечения составлял 583–589 мкмоль/л. Целевой уровень МК менее 360 мкмоль/л был достигнут у 53% получавших фебуксостат в дозе 80 мг/сут, у 62% – фебуксостат в дозе 120 мг/сут, у 21% – аллопуринол в дозе 300 мг/сут. При этом частота нежелательных явлений была сопоставимой во всех группах. Чаше отмечали повышение уровня печеночных ферментов, диарею, головную боль. Таким образом, в данном исследовании была продемонстрирована более высокая эффективность фебуксостата в снижении уровня МК по сравнению с аллопуринолом при сопоставимых профилях безопасности.

В другом крупном плацебо-контролируемом исследовании фазы III АРЕХ [42] также сравнивали эффективность фебуксостата и аллопуринола. Кроме того, в ходе исследования эффективность лечения оценивали у пациентов с поражением почек. В исследовании приняли участие более 1 тыс. пациентов с подагрой и уровнем МК более 480 мкмоль/л. Участники были рандомизированы в группы, в течение 28 дней получавшие плацебо, фебуксостат (80, 120 и 240 мг/сут) или аллопуринол.

Количество пациентов, у которых удалось достичь целевого уровня МК, в группах фебуксостата в дозах 80, 120 и 240 мг/сут, аллопуринола в дозе 300/100 мг/сут и плацебо составило 48, 65, 69, 22 и 0% соответственно. Частота и спектр нежелательных явлений между группами не различались. Наиболее частыми были нарушения печеночных ферментов, головная боль, расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта. У пациентов с нарушением функции почек применение фебуксостата в дозе 240 мг/сут не приводило к повышению частоты побочных эффектов. Таким образом, фебуксостат продемонстрировал более высокую эффективность в отношении снижения и последующего поддержания уровня мочевой кислоты по сравнению с аллопуринолом и плацебо, а также хорошую переносимость в любой дозе.

Особого внимания заслуживают результаты открытого исследования ЕХСЕЛ [43], в ходе которого анализировали связь между поддержанием целевого уровня МК и снижением частоты атак

артрита и тофусов. В нем участвовали более 1 тыс. пациентов, 75% из которых завершили исследование. Длительность предварительного применения составила 492 дня для фебуксостата в дозе 80 мг/сут, 428 дней – в дозе 120 мг/сут и 271 день для аллопуринола в дозе 300/100 мг/сут (в зависимости от почечной функции). Частота подагрических атак среди пациентов, применявших фебуксостат в дозах 80 и 120 мг/сут или аллопуринол в дозе 300/100 мг/сут, в первый год в среднем составила 1,40, 1,72 и 1,49 соответственно. За второй год приема она снизилась до 0,19, 0,0 и 0,11 соответственно. Среди нежелательных явлений в группах фебуксостата наиболее частыми были нарушение функции печени, головная боль, диарея, артериальная гипертензия, артралгия, в группах аллопуринола – нарушение функции печени и сыпь.

Аналогичные результаты получены в ходе 28-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования фазы III CONFIRMS. В нем сравнивали эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у пациентов с подагрой. В исследовании приняли участие более 2,2 тыс. пациентов, которые были рандомизированы на группы фебуксостата в дозе 40 мг/сут, фебуксостата в дозе 80 мг/сут или аллопуринола в дозе 200/300 мг/сут (в зависимости от почечной функции) [44]. У 1483 больных диагностировано нарушение функции почек. У 45% пациентов, применявших аллопуринол в дозе 300 мг/сут, уровень МК достиг целевого (< 6,0 мг/дл). Аналогичный результат получен у принимавших фебуксостат в дозе 40 мг/сут. У получающих фебуксостат в дозе 80 мг/сут результат статистически достоверно превышал таковой в двух вышеуказанных группах и составил 67%.

Аналогичные данные получены в отношении пациентов с различной степенью почечной недостаточности. Так, 72% пациентов, получающих фебуксостат в дозе 80 мг/сут, достигли целевого уровня МК. Таковых среди применявших фебуксостат в дозе 40 мг/сут или аллопуринол в дозе 200/300 мг/сут было 50 и 42% соответственно. Не получено статистически достоверных различий между группами по частоте развития неблагоприятных реакций, в том числе сердечно-сосудистых катастроф.

Кроме того, изучено взаимодействие фебуксостата с препаратами, которые применяют для профилактики и лечения подагрических атак, включая колхицин, напроксен и индометацин [45]. Взаимного влияния на фармакокинетику не установлено.

На основании результатов клинических исследований фебуксостат (препарат Аденурик®) был одобрен экспертами Европейского агентства лекарственных средств.

Препарат показан для лечения пациентов с хронической ГУ при заболеваниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов, в том числе при наличии



тофусов и/или подагрического артрита в настоящее время или в анамнезе.

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

Прием препарата не зависит от приема пищи.

Противопоказаниями для приема фебуксостата являются индивидуальная непереносимость активного вещества, а также хроническая СН. С особой осторожностью следует использовать фебуксостат при развитии ГУ на фоне химиотерапии.

Терапевтический эффект препарата Аденирик® отмечается через четыре-пять недель, полное исчезновение симптомов подагры – через три-четыре месяца. Важно отметить, что в случае поражения почек прием фебуксостата не приводит к прогрессированию ХБП в отличие от применения аллопуринола, доза которого титруется в зависимости от функции почек.

Фармакокинетика фебуксостата не изменяется у пациентов с легкой или средней степенью почечной дисфункции [45].

Следует подчеркнуть, что фебуксостат отличается от аллопуринола меньшей токсичностью, более высокими биодоступностью и длительностью действия. Доза 80 мг фебуксостата соответствует дозе 300 мг аллопуринола.

Согласно рекомендациям экспертов ACR, решение о выборе препарата (аллопуринол или фебуксостат) должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в частоте сердечно-сосудистых событий при применении фебуксостата и аллопуринола.

Важным является тот факт, что при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста. Кроме того, его применение не противопоказано лицам с ХБП. Научные и клинические данные позволяют рекомендовать Аденирик® для широкого применения при подагрическом артрите.

Урикозурические препараты

Показаниями для назначения урикозурических препаратов являются:

- ✓ гипокскреторный тип подагры в отсутствие подагрической нефропатии;
- ✓ смешанный тип подагры при суточной экскреции МК менее 450 мг;
- ✓ непереносимость аллопуринола.

К урикозурическим препаратам относятся пробенецид (0,5 г до четырех таблеток в день), сульфинпиразон (Антуран) (0,1 г, не более 0,6 г в день), этионамид (Этамид) (0,7 г три-четыре раза в день), бензбромарон (Дезурик) (0,08–0,10 г один раз в день, до 0,6 г). Комбинированным препаратом является Алломарон, содержащий

в одной таблетке 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона.

Перспективными представляются новые урикозурические, точкой приложения которых являются уратные транспортеры – транспортные белки, участвующие в реабсорбции МК в почках. К таковым относятся лезинурад и веринурад.

У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями для назначения колхицина, НПВП и ГК показано применение ингибиторов ИЛ-1, в частности канакинумаба. Препарат назначается в дозе 150 мг подкожно. При необходимости повторного введения канакинумаба интервал между инъекциями должен быть не менее 12 недель. В отсутствие эффекта после первой инфузии повторные проводить нецелесообразно.

Пациентам с тяжелой хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни при невозможности достичь целевых уровней МК при применении других лекарственных средств в максимальной дозе (включая комбинации) средством последней надежды является пеглотиказа [46]. Это препарат пегилированной уриказы, катализирующий окисление МК в аллантиин.

Терапия коморбидных состояний

Коморбидным пациентам с подагрой необходимы коррекция гиперлипидемии, АГ, гипергликемии, ожирения и отказ от курения. Получающим петлевые или тиазидные диуретики рекомендуется заменить их на ингибиторы альдостерона. При АГ рассматривают вопрос о применении лозартана и блокаторов кальциевых каналов, так как эти препараты обладают умеренным урикозурическим эффектом. При гиперлипидемии предпочтительно назначение статинов или фенофибрата. Отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты (для пациентов, принимающих этот препарат по соответствующим показаниям) условно не рекомендуется независимо от активности подагры [47].

Заключение

Современные достижения в лечении пациентов с подагрой позволяют управлять коморбидными состояниями при достижении целевого уровня МК в сыворотке крови, соблюдении диетических рекомендаций и коррекции этих состояний с помощью соответствующих препаратов.

Фебуксостат (препарат Аденирик®) является эффективным средством для снижения уровня МК.

Фебуксостат в дозе 80 мг/сут по эффективности превосходит аллопуринол в дозе 300 мг/сут, при этом обладает лучшим профилем безопасности и переносимости.

Кроме того, при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста. Его применение не противопоказано лицам с хронической почечной недостаточностью. ☺



Литература

1. Клиническая ревматология / под ред. В.И. Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11 (11): 649–662.
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–39.
4. Liu H., Zhang X.M., Wang Y.L., Liu B.C. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling. *J. Nephrol.* 2014; 27 (6): 653–658.
5. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (6): 991–999.
6. 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 (1): 153–159.
7. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
8. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am. J. Med.* 1987; 82 (3): 421–426.
9. 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; 27: 1501–1505.
10. 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; 74 (5): 908–911.
11. De Miguel E., Puig J.G., Castillo C., et al. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (1): 157–158.
12. Roddy E., Doherty M. Gout and osteoarthritis: a pathogenetic link? *Joint Bone Spine.* 2012; 79 (5): 425–427.
13. Grassi D., Desideri G., Di Giacomantonio A.V., et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2014; 21 (4): 235–242.
14. Huang H., Huang B., Li Y., et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16 (1): 15–24.
15. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010; 62 (2): 170–180.
16. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013; 106 (7): 647–658.
17. Lv Q., Meng X.F., He F.F., et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56864.
18. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1972; 54 (2): 357–372.
19. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricaemia and gout. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57 (9): 509–510.
20. Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S., et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89 (1): 12–17.
21. Lehto S., Niskanen L., Ronnema T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998; 29 (3): 635–639.
22. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359 (9311): 995–1003.
23. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H., et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18 (3): 431–440.
24. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C., et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 283 (5): F1105–F1110.
25. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 511 // https://www.researchgate.net/publication/236883919_Effect_of_local_hyperuricaemia_on_endothelial_function_in_the_human_forearm_vascular_bed.
26. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 74: 8–17.
27. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31.
28. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–3104.
29. 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; 25 (5): 545–563.



30. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21.
31. Richette P, Doherty M., Pascual E., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76 (1): 29–42.
32. Richette P, Doherty M., Pascual E., et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann. Rheum. Dis. 2020; 79 (1): 31–38.
33. Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T., Kuntz K.M. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. Ann. Intern. Med. 2014; 161 (9): 617–626.
34. Nomura J., Busso N., Ives A., et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. Sci. Rep. 2014; 4: 4554.
35. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (13): 1200–1210.
36. Frampton J.E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. Drugs. 2015; 75 (4): 427–438.11.
37. Becker M.A., Kisicki J., Khosravan R., et al. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2004; 23 (8–9): 1111–1116.
38. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L., et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. Arthritis Rheum. 2005; 52 (3): 916–923.
39. Schumacher H., Becker M., Wortmann R., et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. EULAR, 2006. Abstr. OP0130.
40. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L., et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N. Engl. J. Med. 2005; 353 (23): 2450–2461.
41. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008; 59 (11): 1540–1548.
42. Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R., et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial. Arthritis Rheum. 2006; 54 (9): 642.
43. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L., et al. A phase III randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout. ACR, 2008. Abstr. L11: 57.
44. Tausche A.K., Reuss-Borst M., Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice – a multicentre, open-label, prospective observational study. Int. J. Rheumatol. 2014; 2014: 123105.
45. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. Научно-практическая ревматология. 2011; 49 (2): 58–65.
46. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С. и др. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (7): 32–38.
47. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Петрова М.С., Башкинов Р.А. Современная парадигма лечения гиперурикемии и подагры у коморбидных пациентов с развитием кардиоваскулярной патологии. Медицинский совет. 2020; 19: 78–88.

Pathogenetic Therapy of Gout in Comorbid Patients: the Advantage of Febuxostat

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

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

Contact person: Vadim I. Mazurov, maz.nwgm@yandex.ru

Considered the possibilities of modern pathogenetic therapy of gout. Thus, the use of febuxostat (Adenuric drug) provides not only higher efficiency in reducing and maintaining uric acid levels, but also better tolerability of treatment. The undoubted advantage of febuxostat over allopurinol is the possibility of use in elderly people without dose adjustment, as well as in patients with chronic kidney disease.

Key words: gout, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat, chronic kidney disease



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

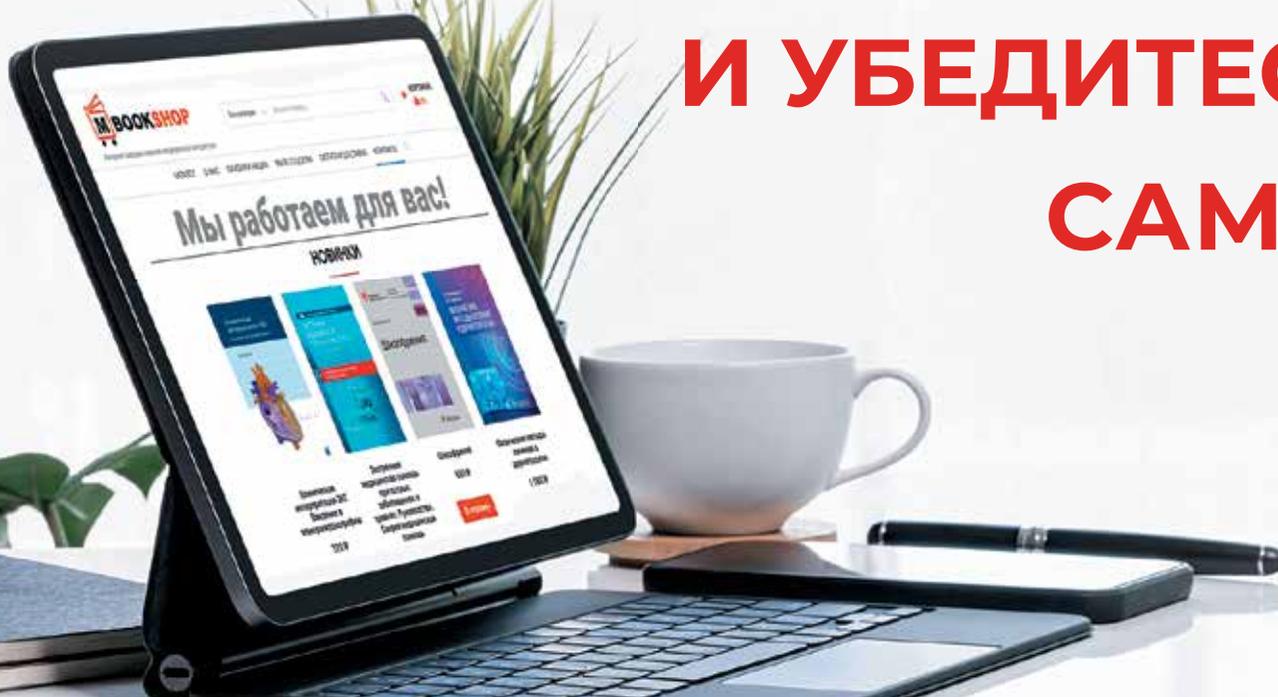
WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

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



Безопасная симптом-модифицирующая терапия остеоартрита у коморбидных пациентов с высоким кардиоваскулярным риском

И.Б. Беляева, д.м.н., проф.¹, В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф.^{1, 2}

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

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И. Безопасная симптом-модифицирующая терапия остеоартрита у коморбидных пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (38): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-38-24-30

Опыт применения диацереина насчитывает более 20 лет. Данный препарат включен в клинические рекомендации по лечению остеоартрита (ОА) Ассоциации ревматологов России 2021 г. и Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита 2019 г. Основное патогенетическое действие диацереина при ОА заключается в ингибировании синтеза интерлейкина 1, стимуляции синтеза протеогликанов суставного хряща, а также в замедлении аномального ремоделирования субхондральной кости. В статье представлены преимущества диацереина у коморбидных пациентов с ОА, в частности пролонгированный противовоспалительный и анальгетический эффект в сочетании с хорошей переносимостью. Это обеспечивает контроль симптомов ОА и повышение качества жизни больных. Структурно-модифицирующее действие диацереина способствует снижению риска прогрессирования ОА и отсрочке тотального эндопротезирования суставов. Диацереин также оказывает положительное метаболическое воздействие у лиц с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Так, он снижает уровень гликированного гемоглобина и индекс массы тела. Отсутствие сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии диацереином позволяет рекомендовать его больным ОА с кардиоваскулярной коморбидностью, особенно при наличии противопоказаний для применения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: диацереин, остеоартрит, структурно-модифицирующее действие SYSADOAs, ожирение, сахарный диабет

Введение

Остеоартрит (ОА) является одной из наиболее часто встречающихся патологий опорно-двигательного аппарата [1]. Количество пациентов с ОА постоянно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и накоплением факторов риска развития заболевания [2]. Данные эпидемиологических исследований превышают данные официальной статистики Минздрава России. Согласно результатам эпидемиологических исследований, распространенность ОА коленного и (или) тазобедренного суставов среди лиц старше 18 лет достигает 13% [3]. Офи-

циальное число больных в Российской Федерации составляет более 4 млн, реальное – может достигать 15 млн [4].

Остеоартрит относится к болезням с высоким уровнем коморбидности [5, 6]. Наиболее часто ему сопутствуют артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет (СД), заболевания желудочно-кишечного тракта, хроническая обструктивная болезнь легких [7, 8].

К общим факторам повышенного риска смерти при первичном ОА и кардиоваскулярных заболеваниях относят возраст, избыточный вес, на-



следственность, метаболические нарушения (гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет), а также применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9, 10]. В патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при ОА также нельзя исключать роль хронического болевого синдрома. Важным фактором, усугубляющим течение сердечно-сосудистых заболеваний у страдающих ОА, является ограничение физической активности. В то же время возникновение ОА и его прогрессирование могут быть следствием атеросклеротических изменений в кровеносных сосудах субхондральной кости [11, 12]. Ишемия субхондральной кости способна приводить к апоптозу остеоцитов в субхондральной кости, что вызывает резорбцию остеокластов [13]. Ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет ассоциируются с формированием инсулинорезистентности вследствие уменьшения содержания инсулина в крови и снижения чувствительности тканей к нему [14]. Воздействие на хондроциты высокой концентрации внеклеточной глюкозы приводит к катаболическим изменениям в хряще и, следовательно, развитию или прогрессированию ОА [15].

В связи со сказанным ранее проблема курации коморбидных пациентов с ОА является сложной задачей и требует индивидуального подхода [16].

За последние годы в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях по лечению ОА акцент делается на раннем применении нефармакологических методов и симптоматических медленно действующих лекарственных средств (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis – SYSADOAs). Использование НПВП у пациентов с коморбидностью ограничено [17].

На сегодняшний день установлено, что SYSADOAs способны уменьшить выраженность основных симптомов заболевания и потребность в анальгетической терапии [18].

Диацереин и его плейотропные эффекты

Опыт применения диацереина насчитывает более 20 лет. Препарат включен в клинические рекомендации по лечению ОА Ассоциации ревматологов России 2021 г. и Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеоартрита и остеоартроза 2019 г.

Диацереин рекомендован при ОА коленного и тазобедренного суставов в качестве симптоматического средства замедленного действия для уменьшения боли и альтернативы НПВП или парацетамолу [19]. Основным механизмом действия диацереина является на правлен на блокирование экспрессии интерлейкинов (ИЛ) 1 β и 6, а также фактора некроза опухоли (ФНО) α [20]. Реин, являющийся активным метаболитом диацереина, блокирует активацию и транслокацию транскрипционного фактора κ B (NF- κ B) в ядро, снижая экспрессию NF- κ B-зави-

симых генов, включая гены, ответственные за продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , оксида азота (NO), которые способствуют деградации компонентов хрящевого матрикса [21]. Диацереин блокирует продукцию металлопротеиназ (коллагеназы и стромелизина), угнетает высвобождение лизосомальных ферментов (β -глюкуронидазы, эластазы, миелопероксидазы), а также стимулирует синтез протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты [21].

Основное патогенетическое действие диацереина при ОА – блокирование синтеза ИЛ-1 было подтверждено в исследованиях на культуре мышинных макрофагов брюшины, культуре клеток синови и хондроцитов больных ОА [22]. Кроме того, диацереин и реин уменьшают число ИЛ-1-рецепторов на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к ИЛ-1. Диацереин и его метаболит опосредованно повышают концентрацию антагонистов рецепторов ИЛ-1, как следствие, блокируется нисходящий сигнальный путь. Реин блокирует и восходящий путь сигнального киназа – MEK/ERK, особенно в условиях гипоксии хондроцитов [23]. Диацереин и реин снижают образование NO более чем на 80% в эксплантатах хряща больных ОА и культуре клеток хондроцитов, а также ИЛ-1-индуцированную выработку индуцибельной NO-синтазы.

Доказано, что диацереин стимулирует синтез протеогликанов суставного хряща при длительном применении, а также предупреждает аномаль-

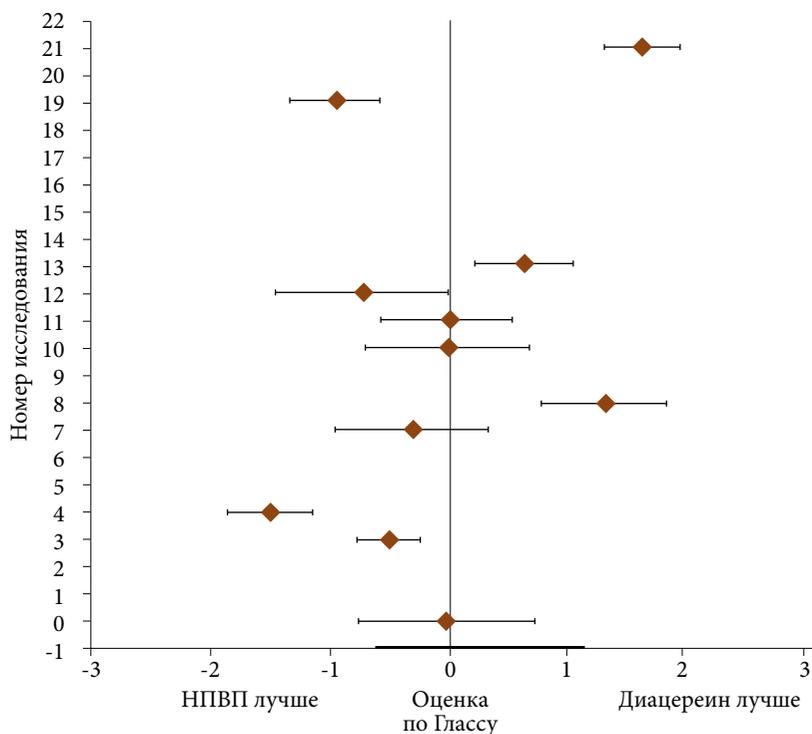


Рис. 1. Выраженность боли по окончании лечения диацереином и НПВП

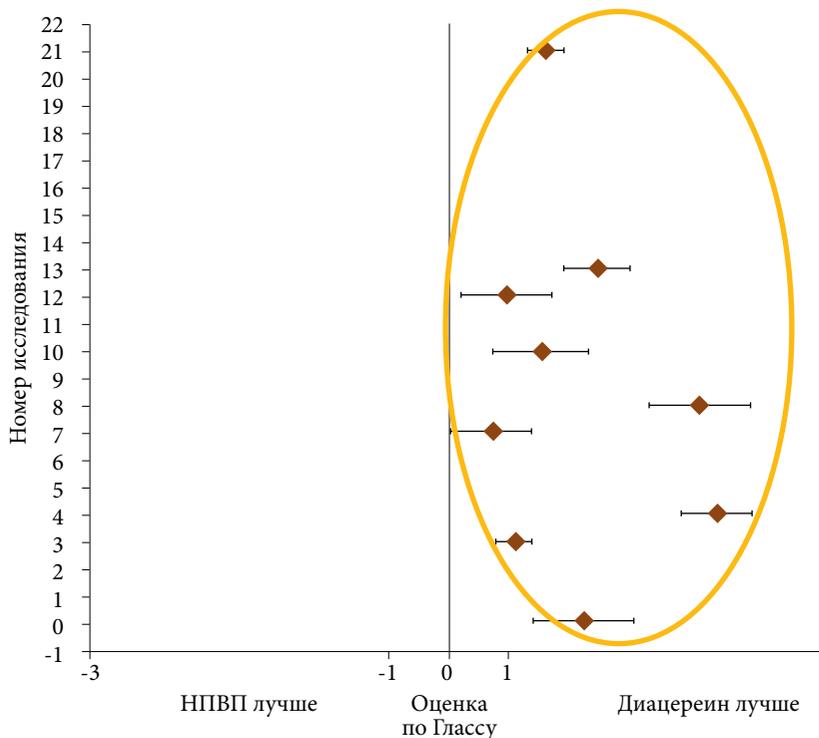


Рис. 2. Выраженность боли через три месяца после отмены диацереина и НПВП

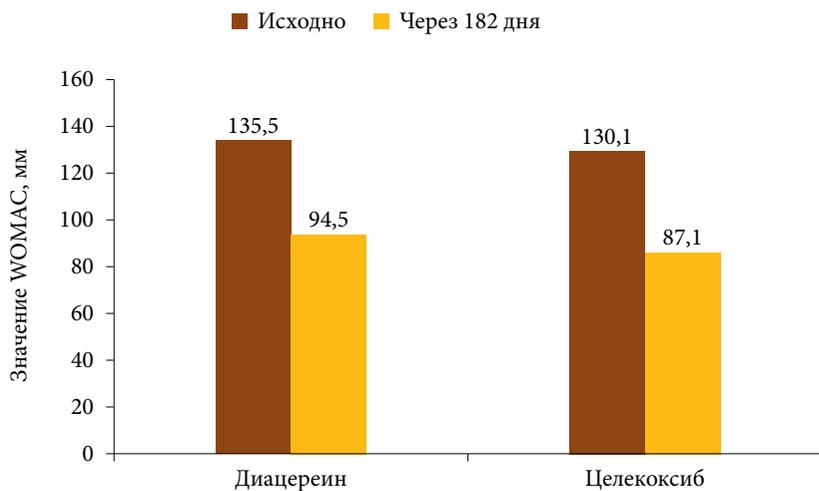


Рис. 3. Оценка боли по WOMAC (0–240 мм) исходно и через 182 дня терапии диацереином или целекоксибом у пациентов с ОА коленного сустава

ное ремоделирование субхондральной кости за счет снижения синтеза резорбтивных ферментов (катепсина К), блокирования дифференцировки и пролиферации преостеокластов в зрелые остеокласты [21].

Результаты метаанализа 19 рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности диацереина у пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов подтверждают его выраженный обезболивающий эффект, сравнимый

с эффектом НПВП в конце лечения (рис. 1) и превосходящий таковой через три месяца после его отмены (рис. 2) [24].

Результаты международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования DISSCO [25], в котором оценивалась динамика болевого синдрома по индексу остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index – WOMAC) у пациентов с ОА коленного сустава второй и третьей стадий по Келлгрэну – Лоуренсу и выраженностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 4 и более, получавших целекоксиб в дозе 200 мг/сут ($n = 193$) или диацереин в дозе 100 мг/сут ($n = 187$) в течение шести месяцев, свидетельствовали об отсутствии достоверных различий в исследуемых группах по завершении лечения (рис. 3). На основании полученных данных были сделаны следующие выводы: при ОА коленного сустава, сопровождающемся умеренной и сильной болью, диацереин так же эффективен, как целекоксиб, помимо этого он обладает хорошим профилем безопасности и переносимости, соотношение пользы и риска позволяет рассматривать диацереин в качестве альтернативы ингибиторам циклооксигеназы 2.

Заслуживают внимания результаты открытого рандомизированного контролируемого трехмесячного исследования эффективности и переносимости диацереина у больных ОА коленного сустава с вторичным рецидивирующим синовитом [26]. Основная группа ($n = 68$) получила диацереин в дозе 100 мг/сут, группа сравнения ($n = 65$) – хондроитина сульфат в сочетании с глюкозамин сульфатом по 1000 мг/сут в дополнение к мелоксикаму в дозе 7,5 мг/сут. Через три месяца терапии в обеих группах выявлено снижение боли по ВАШ и повышение функциональной активности по индексу Лекена. По окончании лечения в основной группе увеличения выпота в полость пораженного сустава не обнаружено ($5,86 \pm 3,10$ до $6,12 \pm 1,09$ мл; $p > 0,05$). В группе сравнения выявлено существенное скопление экссудата ($21,70 \pm 6,29$ до $29,16 \pm 3,63$ мл; $p < 0,05$).

Структурно-модифицирующее действие диацереина подтверждено в трехлетнем наблюдательном плацебо-контролируемом исследовании ECHODIAN [27]. В нем приняли участие 507 пациентов с ОА тазобедренного сустава. К концу наблюдения в группе диацереина по сравнению с группой плацебо были достоверно меньше количество больных с рентгенологическим прогрессированием ОА и скорость сужения суставной щели (рис. 4). Прогрессивное уменьшение суставной щели (не менее чем на 0,5 мм) на фоне терапии диацереином наблюдалось реже и в более поздние сроки, чем при приеме плацебо. В группе плацебо средняя прогрессия сужения суставной щели была стабильной. В группе диацереина в первый год



скорость сужения суставной щели составила 0,18 мм/год, во второй – 0,14 мм/год, в конце третьего – 0,13 мм/год. Таким образом, было зафиксировано замедление сужения суставной щели по мере увеличения длительности приема препарата. Тотальное протезирование тазобедренного сустава в период лечения и через три месяца по его завершении в группе диацереина проведено у 14,5%, в группе плацебо – у 19,8%.

Л.Н. Елисеева и соавт. провели наблюдательное исследование эффективности и безопасности диацереина (препарата Диартрин) в условиях реальной клинической практики [28]. Эффективность и безопасность диацереина (Диартрина) у пациентов с ОА оценивались ретроспективно. В исследовании приняли участие 28 больных гонартрозом и 25 больных коксартрозом третьей и четвертой стадий, включенных в лист ожидания для тотального эндопротезирования со сроком предполагаемого хирургического вмешательства более чем через три-четыре месяца. Диартрин назначался в дозе 50 мг/сут в течение первых трех-четырех недель с последующим увеличением дозы до 50 мг два раза в день. Анальгетическая эффективность препарата оценивалась с помощью ВАШ (0–100 мм), безопасность – по наличию побочных эффектов, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта, а также по изменению лабораторных показателей. Средний возраст пациентов с коксартрозом составил $62,2 \pm 3,4$ года, с гонартрозом – $60,0 \pm 4,6$ года. Интенсивность болевого синдрома, оцениваемая по ВАШ, исходно составляла $68,3 \pm 11,3$ мм у пациентов с коксартрозом и $70,6 \pm 8,8$ мм у больных гонартрозом. На фоне проводимой терапии выраженность боли снизилась до $56,0 \pm 10,2$ и $42,1 \pm 9,3$ мм соответственно. При этом потребность в НПВП сократилась с 92,0 до 64,0% у пациентов с коксартрозом и с 92,86 до 85,71% у пациентов с гонартрозом. В пред- и послеоперационный период побочных эффектов диацереина (препарата Диартрин) не отмечено. При оценке гликемии и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации изменений на фоне терапии не зафиксировано. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что включение в комплексную терапию диацереина (препарата Диартрин) позволяет отказаться от НПВП или значительно снизить их дозы при сохранении анальгетического и противовоспалительного эффектов. Отсутствие значимых побочных и нежелательных явлений свидетельствовало о безопасности диацереина у лиц с ОА и коморбидными состояниями. Таким образом, Диартрин является безопасным средством у коморбидных пациентов, особенно при наличии противопоказаний для назначения НПВП.

В настоящее время опубликовано достаточное количество работ о положительном влиянии диацереина на углеводный и липидный обмены. Кроме того, представлены доказательства его гепатопротектив-

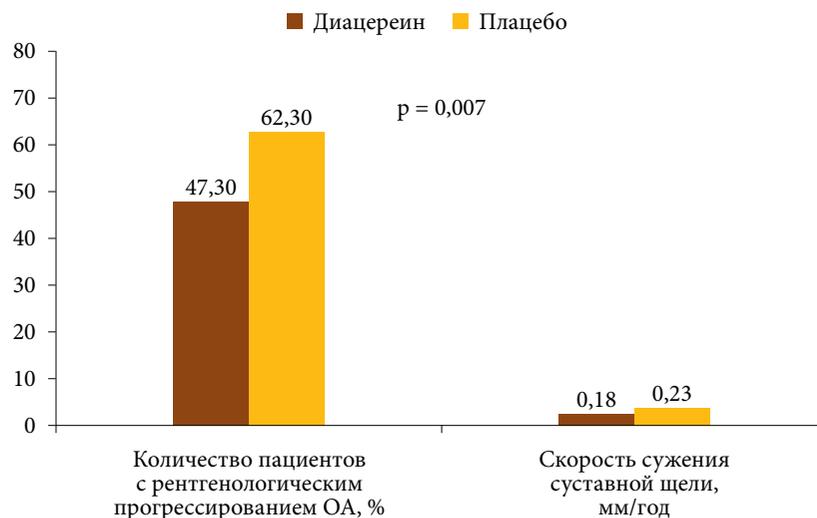


Рис. 4. Количество пациентов с рентгенологическим прогрессированием ОА тазобедренного сустава и скорость уменьшения суставной щели на фоне применения диацереина и плацебо

ных и противоопухолевых эффектов. Установлено также положительное влияние препарата на регуляцию функции щитовидной железы, снижение риска развития язвенного колита, язвы желудка, почечной недостаточности, при буллезном эпидермолизе и заболеваниях пародонта [29].

Наибольший практический интерес представляют результаты исследований метаболического действия диацереина у коморбидных пациентов с СД 2 типа и ожирением [30].

У мышей, вскармливаемых пищей с высоким содержанием эндоплазматического ретикулума и уровень глюкозы натощак, способствовал снижению инфильтрации макрофагами жировой ткани, а также экспрессии и активности провоспалительных медиаторов. Указанные изменения сопровождалось повышением чувствительности тканей к инсулину, преимущественно в печени и жировой ткани. Таким образом, терапия диацереином уменьшала инсулинорезистентность при ожирении за счет подавления субклинического воспаления. Авторы исследования предположили, что препарат может стать альтернативной при коррекции инсулинорезистентности [31].

Исследовалось также влияние диацереина на секрецию инсулина и метаболический контроль у пациентов с СД 2 типа [30]. В частности, было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в отношении 40 взрослых пациентов с СД 2 типа, не получавших медикаментозного лечения. В нем оценивался влияние диацереина на метаболический профиль, включая уровень ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, глюкозы натощак, исходно и через два месяца по окончании исследования. После рандомизации 20 пациентов в течение первых 15 дней получали диацереин

в дозе 50 мг/сут, далее в течение 45 дней – в дозе 50 мг два раза в сутки. Другие 20 пациентов принимали плацебо. После приема диацереина наблюдался значительный рост начальной (102 ± 63 против 130 ± 75 пмоль/л; $p < 0,01$) и общей секреции (178 ± 91 против 216 ± 99 пмоль/л) инсулина. Отмечено также значительное снижение гликемии натощак ($7,9 \pm 1,4$ против $6,8 \pm 1,0$ ммоль/л) и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) ($8,3 \pm 1,0$ против $7,0 \pm 0,8\%$; $p \leq 0,001$).

Аналогичные данные были получены в систематическом обзоре и метаанализах результатов пяти [32], а также семи рандомизированных клинических исследований [33], в которых оценивалось влияние диацереина на кардиометаболический профиль у пациентов с СД 2 типа. Установлено, что лечение диацереином лиц с ОА и сопутствующим СД 2 типа позволило достичь снижения уровня HbA1c (средняя взвешенная разница $-0,73$ при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) $-1,25$ – $-0,21$; $p = 0,006$) и индекса массы тела (средняя взвешенная разница $-0,55$ (95% ДИ $-1,03$ – $-0,07$; $p = 0,026$)).

Согласно данным, представленным К.Ю. Широковой, трехмесячный курс диацереина у больных ОА коленного сустава, страдавших также СД 2 типа, не влиял на жировую массу тела и показатели липидного обмена. Однако у лиц с СД 2 типа наблюдалось снижение препрандиальной гликемии, улучшение функции β -клеток поджелудочной железы и чувствительности к инсулину по метаболическому индексу [34].

Положительное влияние диацереина на эндотелиальную функцию у пациентов с ОА и артериальной гипертензией продемонстрировано в работе Ю.П. Успенского и соавт. [35]. В открытом проспективном когортном исследовании приняли участие 47 пациентов в возрасте от 44 до 69 лет, страдавших ОА коленного сустава первой и второй стадий. Предшествующая анальгетическая и симптоматическая терапия ОА была сопоставимой. У всех включенных в исследование диагностирована артериальная гипертензия первой и второй степени. Все пациенты получали гипотензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция и др.). В течение всего периода наблюдения гипотензивная терапия продолжалась теми же препаратами в стабильных дозах. В исследование включали пациентов с ранее выявленным гонартритом первой и второй стадий, который сопровождался болевым синдромом не менее 40 мм по ВАШ. В исследование не включали лиц с тяжелой коморбидной патологией, такой как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, сахарный диабет, выраженные нарушения функции печени и почек. Участники исследования были рандомизированы блочным методом на две группы. Основная группа получала диацереин в дозе 50 мг два раза в день и парацетамол, контрольная группа – парацетамол. Период наблюдения составил 45 дней. Оценивали

выраженность болевого синдрома по ВАШ и значения индекса Лекена. Оценка проводилась дважды – на момент включения в исследование и через 45 дней от начала терапии. Для определения степени эндотелиальной дисфункции использовался метод J. Hladovec, который заключается в изоляции клеток эндотелия. После 45-дневного периода наблюдения у пациентов обеих групп снизились значения индекса Лекена и ВАШ. Потребность в парацетамоле и количество циркулирующих эндотелиоцитов уменьшились только в основной группе.

С учетом способности диацереина блокировать синтез и активность провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , и гипотезы вовлечения воспалительного ответа в патогенез ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда на экспериментальной модели индуцированного инфаркта миокарда у крыс была предпринята попытка изучить влияние диацереина на желудочковое ремоделирование [36]. Основная группа получала диацереин в дозе 80 мг/кг/сут, группа контроля – физиологический раствор. *In vivo* установлено, что лечение диацереином один раз в день в течение четырех недель после инфаркта миокарда по сравнению с контролем снижало конечные диастолический и систолический объемы и фиброз левого желудочка. Исходя из полученных данных был сделан вывод об улучшении желудочкового ремоделирования при приеме диацереина за счет частичного блокирования пути ядерного фактора транскрипции.

Заключение

Многочисленные проспективные когортные исследования, посвященные эффективности диацереина при ОА, дают основание полагать, что преимуществом препарата является пролонгированное противовоспалительное и анальгетическое действие, а также хорошая переносимость, что обеспечивает контроль симптомов ОА и повышение качества жизни пациентов. Структурно-модифицирующий эффект препарата связан со стимуляцией синтеза протеогликанов суставного хряща и предупреждением аномального ремоделирования субхондральной кости, что способствует снижению риска прогрессирования ОА и отсрочке тотального эндопротезирования суставов.

Важно отметить, что диацереин может использоваться в качестве анальгетика для улучшения функционального состояния суставов у больных ОА с ожирением и СД 2 типа. Для достижения развернутого клинического эффекта у таких пациентов требуется как минимум трехмесячный курс диацереина в дозе 100 мг/сут. Кроме того, диацереин у лиц с ОА с сопутствующим СД 2 типа может применяться в составе комплексной терапии для достижения более значимой компенсации гипергликемии.

Согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов по ведению больных ОА с коморбидностью, ряд пациен-



тов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют существенные ограничения для назначения НПВП при болевом синдроме [37]. В связи с этим представляется значимым тот факт, что на протяжении более чем 20 лет применения диацереина не зарегистрировано ни одного сообщения о развитии острого коронарного синдрома. Отсутствие данных в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения диацереина позволяет рекомендовать его больным ОА с сердечно-сосудистой коморбидностью, особенно при наличии противопоказаний для приема НПВП. ☺

Литература

1. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016; 2 (8): 116–124.
2. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120–124.
3. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008; 46 (4): 4–13.
4. Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017; 11 (3): 121–128.
5. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Лиля А.М. Диацереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью. Современная ревматология. 2018; 12 (4): 54–58.
6. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (11(II)): 44–47.
7. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и метаболический синдром. Фарматека. 2015; 17: 15–19.
8. Jiang L., Tian W., Wang Y., et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine. 2012; 79 (3): 291–297.
9. Красивина И.Г. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом. Международный эндокринологический журнал. 2011; 3: 113–123.
10. Silawal S., Willauschus M., Schulze-Tanzil G., et al. IL-10 could play a role in the interrelation between diabetes mellitus and osteoarthritis. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20 (3): 768.
11. Conaghan P.G., Vanharanta H., Dieppe P.A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? Ann. Rheum. Dis. 2005; 64 (11): 1539–1541.
12. Findlay D.M. Vascular pathology and osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2007; 46 (12): 1763–1768.
13. Alekseeva L.I., Nasonov E.L. Osteoarthritis and comorbidities. Medicographia. 2013; 35 (2): 152–156.
14. Перова Н.В., Озерова И.Н., Александрович О.В. и др. Клиническое значение инсулинорезистентности при нормогликемии натощак. Кардиология. 2011; 8: 49–53.
15. Rosa S.C., Rufino A.T., Judas F.M., et al. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes. J. Cell. Biochem. 2011; 112 (10): 2813–2824.
16. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. Современная ревматология. 2019; 13 (2): 4–8.
17. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 11 (II): 48–52.
18. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. РМЖ. 2019; 4: 2–6.
19. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin. Arthritis Rheum. 2019; 49 (3): 337–350.
20. Pelletier J.-P. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone. J. Rheumatol. 2001; 28 (4): 814–824.
21. Boileau C., Tat S.K., Pelletier J.-P., et al. Diacerein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation/survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for a protective effect against subchondral bone remodelling. Arthritis Res. Ther. 2008; 10 (3): R71.
22. Pasi J.S.M., Ferreira A.P.O., Saraiva A.L.L., et al. Diacerein decreases TNF-alpha and IL-1beta levels in peritoneal fluid and prevents Baker's yeast-induced fever in young rats. Inflamm. Res. 2010; 59 (3): 189–196.
23. Martin G., Bogdanowicz P., Domagala F., et al. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. Inflammation. 2003; 27 (4): 233–246.
24. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. Arch. Intern. Med. 2006; 166 (17): 1899–1906.

25. Pelletier J.-P., Raynauld J.-P., Dorais M., et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (12): 3858–3868.
26. Удовика М.И. Диациреин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (6): 614–618.
27. Dougados M., Nguyen M., Berdah L., et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. Arthritis Rheum*. 2001; 44 (11): 2539–2547.
28. Елисеева Л.Н., Бочарникова М.И., Бледнова А.Ю., Жихарева О.А. Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита. *РМЖ*. 2021; 10: 36–40.
29. Almezgagi M., Zhang Y., Hezam K., et al. Diacerein: recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed. Pharmacother*. 2020; 131: 110594.
30. Ramos-Zavala M.G., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2011; 34 (7): 1591–1594.
31. Tobar N., Oliveira A.G., Guadagnini D., et al. Diacerein improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet. *Endocrinology*. 2011; 152 (11): 4080–4093.
32. Guo S., Guo X., Zhang H., et al. The effect of diacerein on type 2 diabetic mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *J. Diabetes Res*. 2020; 2020: 2593792.
33. Nowrouzi-Sohrabi P., Tabrizi R., Jalali M., et al. Effects of diacerein intake on cardiometabolic profiles in type 2 diabetics: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Curr. Med. Chem*. 2021; 28 (4): 840–852.
34. Широкова К.Ю. Клинико-метаболические аспекты применения диациреина у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2-го типа: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2017.
35. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Рах Д.А. Влияние диациреина на клиническое течение остеоартрита и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией // <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436954>.
36. Torina A.G., Reichert K., Lima F., et al. Diacerein improves left ventricular remodeling and cardiac function by reducing the inflammatory response after myocardial infarction. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0121842.
37. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (приложение 1): 1–29.

Safe Symptom-Modifying Therapy of Osteoarthritis in Comorbid Patients with High Cardiovascular Risk

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.¹, V.I. Mazurov, Academician of the RASci., MD, PhD, Prof.^{1,2}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

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

The review presents an analysis of the therapeutic effect of the drug diacerein in osteoarthritis (OA). The experience of using diacerein has more than 20 years. This drug is included in the clinical recommendations for the treatment of osteoarthritis (OA) of the Association of Rheumatologists of Russia 2021 and the European Society of Clinical and Economic Aspects of Osteoarthritis and Osteoporosis 2019.

The main pathogenetic effect of diacerein in OA is to inhibit the synthesis of interleukin 1, stimulate the synthesis of proteoglycans of articular cartilage, as well as slow down the abnormal remodeling of the subchondral bone. The article presents the advantages of diacerein in the treatment of comorbid patients with OA, which are associated with its prolonged anti-inflammatory and analgesic effects, as well as with good tolerability, which allows controlling symptoms and improving the quality of life of patients with OA.

The structural-modifying effect of diacerein helps to reduce the risk of progression of OA and delay total joint replacement. Diacerein also has a positive metabolic effect in patients with type 2 diabetes and obesity, which is associated with its ability to reduce the level of glycosylated hemoglobin and body mass index. The absence of cardiovascular complications on the background of diacerein therapy allows us to recommend it in patients with OA with cardiovascular comorbidity and in the presence of contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: diacerein, osteoarthritis, structural-modifying effect of SYSADOAs, obesity, diabetes mellitus

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

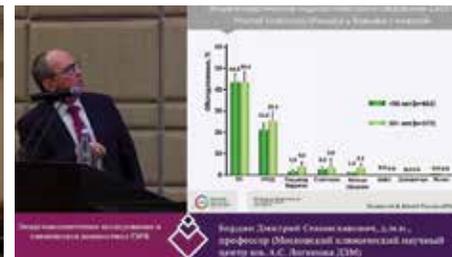


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Боли в спине: дифференциальная диагностика и патогенетическая терапия

И.Б. Беляева, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Беляева И.Б. Боли в спине: дифференциальная диагностика и патогенетическая терапия. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (38): 32–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-38-32-37

Острые и хронические боли в спине – наиболее распространенные жалобы на амбулаторных приемах. Такие боли являются не отдельной нозологической единицей, а клиническим проявлением целого ряда заболеваний и требуют тщательной дифференциальной диагностики. Постановка нозологического диагноза и назначение патогенетической терапии снижают риск хронизации процесса. Основной задачей терапии является купирование болевого синдрома, ориентированное на применение нестероидных противовоспалительных препаратов с максимально эффективным соотношением «риск – польза», из которых особого внимания заслуживает нимесулид.

Ключевые слова: боли в спине, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Введение

Боли в спине (БС) занимают одно из лидирующих мест среди патологии опорно-двигательного аппарата. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ими страдают около 4% населения земного шара. Наиболее частыми причинами БС считаются спондилез и воспалительные спондилоартропатии, которые проявляются механическими и воспалительными болями соответственно [1].

Боли в спине при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата

У 90–95% больных *спондилезом* в основе его развития лежат дегенеративные изменения в межпозвоночных дисках, телах позвонков и фасеточных суставах, дисфункция мышечно-связочного аппарата и сужение позвоночного канала [2]. Патология чаще возникает в возрасте 20–50 лет, хотя наиболее выраженные его проявления встречаются в возрасте 50–64 лет. Спондилез наиболее распространен у женщин (19–67%), что связано с дисгормональными нарушениями. Нередко патология развивается во время беременности и в постменопаузальном периоде [2, 3]. Причинами болевого синдрома, возникающего при дегенеративных изменениях позвонков, являются:

- 1) механическое раздражение нервных корешков;
- 2) раздражение болевых рецепторов на суставных поверхностях;
- 3) болезненное мышечное напряжение, приводящее к нарушению осанки;
- 4) локальное раздражение сосудов с нарушением метаболического транспорта;
- 5) возникновение биохимических и иммунных реакций, которые завершаются формированием асептического нейrogenного воспаления в результате цитокинового каскада на разных уровнях.

Грыжи диска наиболее часто сопровождаются типичной клинической картиной БС. Грыжа диска с компрессией корешка S3–4 вызывает типичную боль в пояснице с иррадиацией по задней поверхности бедра, передней области голени и заднебоковой поверхности стопы (рис. 1). Выпячивание пульпозного ядра и части фиброзного кольца в позвоночный канал – основная причина вертебральной боли.

Одним из осложнений спондилеза считается *радикулопатия*, возникновение которой связывают с микротравматизацией нервного корешка окружающими тканями. В нем развиваются воспаление, ишемия, отек. Клинические симптомы радикулопатии – стреляющие, радикулярные боли, распространяющиеся на ягодицу, бедро, икру и стопу, усиливающиеся при движении



в поясничном отделе позвоночника. Для радикулопатии характерен истинный симптом Лассега (больной лежит на спине, при подъеме ноги в вертикальное положение появляются интенсивные боли в пояснице с иррадиацией по ходу пораженного корешка вплоть до стопы).

Достаточно частой причиной БС является *миофасциальный синдром* [4] с вовлечением мышц тазового пояса и нижних конечностей. В качестве основных причин его развития указывают длительную антифизиологическую позу, перегрузку нетренированных мышц, болезни висцеральных органов (желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и малого таза), аномалии развития скелета. Критериями диагностики миофасциального синдрома являются болезненные спазмированные мышцы, болезненные мышечные уплотнения, активные триггерные точки с формированием зон отраженных болей. Существенным для постановки диагноза является воспроизведение боли при надавливании на активную триггерную точку. Боли в спине, появляющиеся после длительной ходьбы, указывают на возможность развития *стеноза позвоночного канала*. При обследовании сразу после физической нагрузки отмечаются слабость в нижних конечностях, снижение рефлексов и нарушение чувствительности.

Не редкость в ревматологической практике *юношеская остеохондропатия, или болезнь Шейермана – Мау*, – врожденный дефект развития опорных площадок (замыкательных пластинок) позвонков. Развитие данной патологии совпадает с периодом интенсивного роста (14–17 лет) и рентгенологически проявляется такими признаками, как двойной контур опорных площадок, многочисленные грыжи Шморля, клиновидная деформация тел позвонков и ранние дегенеративные изменения.

Боли, продолжающиеся более двух месяцев, служат индикаторами *вторичного синдрома БС*. Причины состояния могут быть различными: врожденные аномалии (спондилолистез – смещение вперед вышележащего позвонка из-за дефекта межсуставной части), травмы, воспалительные заболевания позвоночника, опухоли позвоночника, инфекционные поражения позвоночника, нарушения метаболизма, заболевания мочеполовых органов, проекционные боли при заболевании внутренних органов. Вторичный синдром БС чаще развивается у лиц моложе 20 лет и старше 50 лет.

Одной из важных причин БС является *остеопороз* и его осложнения в виде переломов позвоночника, нередко встречающихся у женщин в постменопаузальном периоде (рис. 2).

Среди причин воспалительных БС определенное место занимают воспалительные заболевания позвоночника – *спондилоартриты*, которые клинически проявляются при реактивных артритах, анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, а также при воспалительных заболеваниях кишечника, ассоциированных со спондилитом (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Для спондилоартритов основным признаком является воспалительная боль в спине, которая характеризуется следующими критериями:

- ✓ возраст начала – моложе 40 лет;
- ✓ постепенное начало;

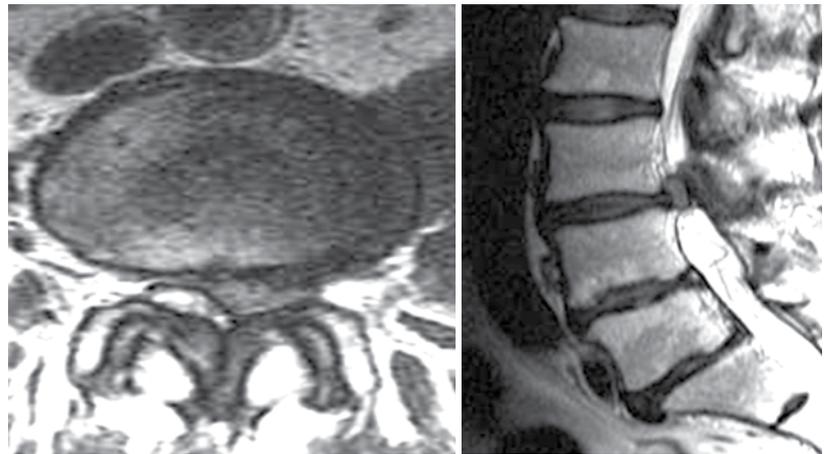


Рис. 1. Грыжа диска L3–4 по результатам магнитно-резонансной томографии

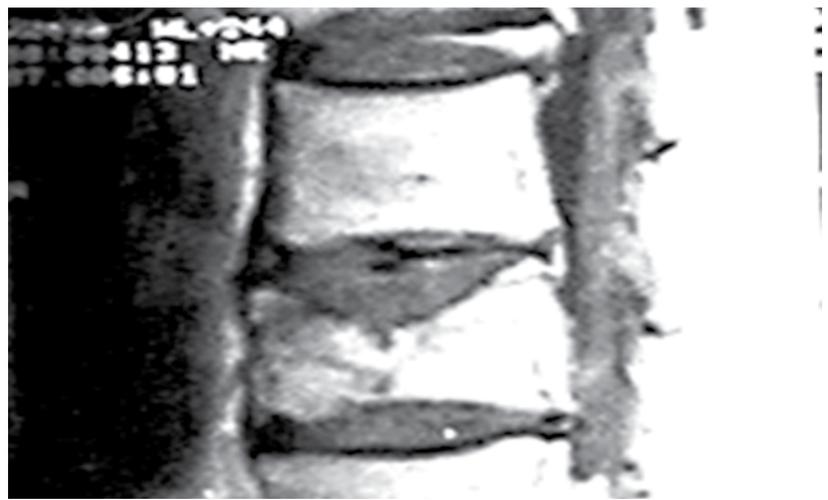


Рис. 2. Клиновидная деформация тела Th11 по результатам рентгенографии грудного отдела позвоночника у пациентки 72 лет

- ✓ уменьшение после физических упражнений;
- ✓ возникновение в покое;
- ✓ возникновение в ночное время (улучшение после пробуждения).

БС считается воспалительной при наличии четырех любых критериев Международного общества по изучению спондилоартритов 2009 г. [5].

Классификационные критерии аксиального спондилита основаны на лучевой диагностике с выявлением сакроилиита по данным рентгенографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рис. 3), а также иммуногенетического фактора HLA-B27 [5].

Обследование и постановка диагноза

При клиническом обследовании у пациентов с БС можно выявить чрезмерный поясничный лордоз (сглаженность физиологических изгибов позвоночника, так называемая доскообразная спина), характерные для спондилоартрита сгорбленность, предполагающую врожденные аномалии или переломы позвоночника в анамнезе, сколиоз, аномалии тазового скелета, асим-

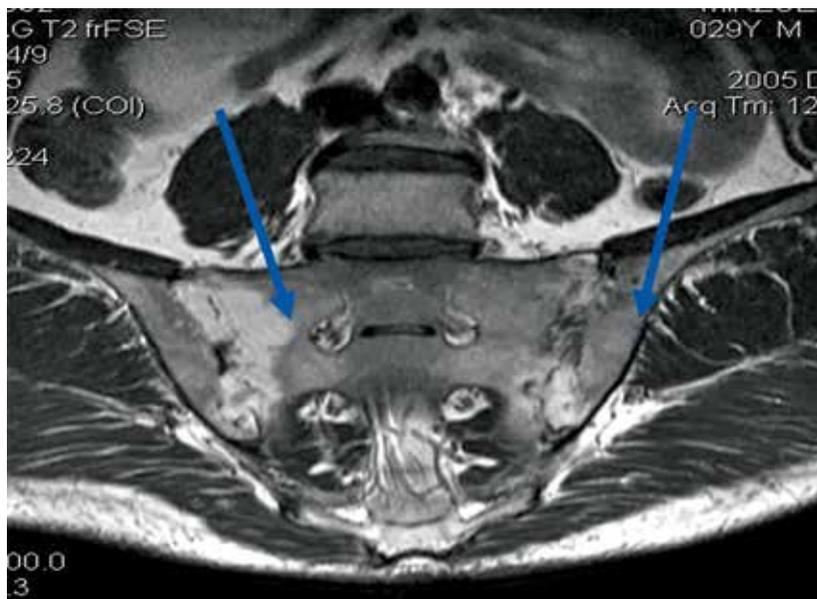


Рис. 3. Признаки двустороннего сакроилиита у пациента с анкилозирующим спондилитом (отмечено стрелками) по результатам магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных сочленений в режиме STIR с жироподавлением

метричность паравертебральных и ягодичных мышц. Локальная болезненность при пальпации может быть обусловлена спазмом мышц в области поражения позвоночника или крестцово-подвздошных сочленений. При пальпации остистых отростков обращает на себя внимание их подвижность в боковом (перелом) или переднезаднем направлении. Ступенчатое расположение остистых отростков может быть признаком спондилолистеза. Ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника определяется с помощью функциональных позвоночных проб: пробы Шобера, Томайера и др. Для выявления воспалительного поражения илиосакральных сочленений используются пробы Кушелевского и Макарова. Для поражений нервных корешков и седалищного нерва характерны усиление боли после пробы Вальсальвы (при натуживании, кашле или чихании) и при поднятии вытянутой ноги, а также снижение рефлексов и расстройство чувствительности. При ишиасе боли распространяются по ходу седалищного нерва, чаще всего по ягодиче и задней стороне бедра и голени. Они могут сопутствовать боли в нижней части спины, а могут появляться изолированно.

Клинический анализ крови назначается больным с подозрением на вторичный характер БС. Повышение скорости оседания эритроцитов, анемия – признаки воспалительного процесса в позвоночнике, онкопатологии, инфекции.

При биохимическом анализе крови определяют уровень кальция, фосфора, щелочной фосфатазы – для исключения остеопороза, онкопатологии, С-реактивного белка, фибриногена, белковых фракций – для установления наличия воспалительного процесса.

Для исключения спондилоартрита проводятся реакция непрямой геммагглютинации с иерсиниозным, сальмонел-

лезным, псевдотуберкулезным антигенами, полимерная цепная реакция для выявления хламидий, HLA-B27. При подозрении на рак предстательной железы исследуется простатспецифический антиген.

При хронических воспалительных БС туберкулиновые пробы проводятся при признаках туберкулезного поражения позвоночника.

HLA-B27-антиген определяется для исключения воспалительных спондилоартритов.

Назначается также общий анализ мочи для выявления воспалительного процесса в мочевыводящих путях.

Согласно современным представлениям, инструментальная диагностика при БС имеет строгие показания. Рентгенография позвоночника проводится в прямой и боковой проекциях у лиц старше 50 лет (исключение компрессионных переломов и малигнизации) при неэффективности консервативной терапии в течение четырех – шести недель, а также при злоупотреблении алкоголем или проведении иммуносупрессивной терапии и терапии глюкокортикоидами (риск остеомиелита и переломов) (ICSI – 2008) [6].

Показаниями для проведения МРТ и компьютерной томографии (КТ) позвоночника являются (ICSI 2008) [6]:

- ✓ выраженный болевой синдром в спине или ноге и неэффективность консервативной терапии в течение шести недель;
- ✓ прогрессирующий неврологический дефицит (ослабление рефлексов, появление тазовых нарушений, слабость в ногах);
- ✓ клинические и рентгенологические признаки неопластического процесса;
- ✓ клинические и рентгенологические признаки инфекционного процесса (дисцит на фоне иммуносупрессии или хронической алкогольной интоксикации);
- ✓ травма (перелом с неврологическим дефицитом или компрессионный перелом у пожилых с целью выполнения вертебропластики).

Важное значение при диагностике ранних проявлений спондилоартрита отводится МРТ илиосакральных сочленений в режиме STIR/T1 с контрастированием (рис. 3).

Денситометрия проводится для диагностики остеопороза. При БС она показана больным старше 50 лет с БС хронического характера, женщинам в раннем постменопаузальном периоде и после удаления яичников, лицам, принимающим глюкокортикоиды, тиреоидные препараты, антациды, противосудорожные средства, пациентам с переломами (в анамнезе), всем больным, получающим медикаментозное лечение по поводу остеопороза.

Радиоизотопная остеосцинтиграфия проводится при наличии БС и опухолевых процессов для выявления метастатического поражения костей и позвоночника, исключения болезни Педжета (деформирующий итеит).

Миелография показана при подозрении на сдавление спинного мозга или конского хвоста.

В комплекс обследования по показаниям входят обзорная рентгенограмма легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза,



ректороманоскопия, фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, КТ брюшной полости. Все больные должны быть осмотрены невропатологом. У женщин обязателен осмотр гинеколога, у мужчин – уролога.

Лечебные мероприятия

Лечение проводится с учетом формы заболевания и варианта его течения.

В остром периоде рекомендуется проводить терапию на дому или при выраженном болевом синдроме в стационаре. При возникновении острых болей сначала следует устранить основную причину, приведшую к БС. Для этого применяют холод на зону поражения в первые один-два дня, затем легкое тепло, в острый период ношение фиксирующего корсета, в последующем – только по необходимости [7–9]. Постельный режим не показан, необходимо сохранять двигательную активность с учетом выраженности болевого синдрома (таблица).

Основной задачей терапии острых и хронических БС является купирование болевого синдрома, в частности нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

В реальной клинической практике выбор НПВП основывается на наличии оптимального соотношения эффективности, безопасности и стоимости. Одним из препаратов, обладающих этими свойствами, является нимесулид (Нимесил®) [10–12]. В отличие от большинства НПВП нимесулид селективно ингибирует провоспалительную изоформу циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-2 и не влияет на физиологическую ЦОГ-1. Это первый из синтезированных селективных ингибиторов ЦОГ-2. Одновременное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2, свойственное другим НПВП, значительно сужает спектр их применения из-за возможных побочных реакций со стороны ЖКТ. Еще одним преимуществом препарата является некислотное происхождение (в молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена сульфанилидом), что обеспечивает защитное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ. В частности, при применении нимесулида намного реже развивались желудочно-кишечные побочные эффекты, что прежде всего обусловлено его селективностью с ЦОГ-2 [13].

Благодаря своим биохимическим особенностям нимесулид (Нимесил®) легко попадает в область воспаления (в частности, в пораженные суставы при артрите), накапливаясь там в большей концентрации, чем в плазме крови.

Вследствие высокой биодоступности уже через 30 минут после перорального приема концентрация препарата в крови достигает ~50% пиковой и отмечается отчетливый обезболивающий эффект. Через один – три часа концентрация достигает пика и, соответственно, развивается максимальное анальгетическое действие [14].

Нимесулид также демонстрирует ряд эффектов, не зависящих от класс-специфического влияния на синтез простагландинов и во многом определяющих его терапевтическое своеобразие. В частности, он способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α), активность металлопротеи-

Рекомендации по лечению острой неспецифической боли в спине

Метод	Рекомендация	Уровень доказательности
Сохранение активности	Рекомендовано	Высокий
НПВП, центральные анальгетики	Рекомендованы	Высокий
Миорелаксанты	Рекомендованы	Высокий
Мануальная терапия	Рекомендована	Умеренный
Акупунктура, массаж	Рекомендованы	Низкий
Постельный режим	Не рекомендован	Высокий
Тракции	Не рекомендованы	Высокий
Антидепрессанты	Не рекомендованы	Высокий
Антиконвульсанты	Не рекомендованы	Низкий
Кортикостероиды системно	Не рекомендованы	Низкий

наз, ответственных в том числе за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе, блокировать фосфодиэстеразу IV, снижая тем самым активность клеток воспалительной агрессии – макрофагов и нейтрофилов, а также оказывать антигистаминное воздействие [15]. Нимесулид также обладает антибрадикининовыми эффектами.

Мощный и быстрый обезболивающий и противовоспалительный эффекты нимесулида подтверждены в клинических исследованиях. Так, при лечении острой патологии околоуставных мягких тканей – плечелопаточном периартрите, бурситах и тендинитах нимесулид оказался столь же или даже более эффективным, чем традиционные НПВП – диклофенак и напроксен, которые использовались в высоких дозах [16]. Эффективность нимесулида доказана и при острой боли в нижней части спины. В Финляндии было проведено рандомизированное клиническое исследование, в ходе которого 102 больных в течение десяти дней получали нимесулид в дозе 100 мг два раза в день или ибупрофен в дозе 600 мг три раза в день. Как по степени облегчения боли, так и по влиянию на функцию позвоночника нимесулид превосходил препарат контроля. У получавших нимесулид значения индекса Осверсти в среднем снизились на 23 (с 38 до 15) балла, в то время как у принимавших ибупрофен – на 16 (с 35 до 20) баллов ($p = 0,02$). За период терапии в группе нимесулида побочные эффекты со стороны ЖКТ возникли лишь у 7%, в группе ибупрофена – у 13% [17].

Как было отмечено ранее, класс-специфическим осложнением НПВП является патология ЖКТ. Российские и зарубежные данные, полученные в серии проспективных и когортных наблюдательных исследований, свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности нимесулида в отношении ЖКТ [18].

Кроме того, анализ литературы показывает, что гепатотоксичность нимесулида не превышает таковую многих других представителей НПВП [19].

Так, отрицательная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующих о повреждении печени, при использовании нимесулида отмечалась с той же частотой, что и при приеме других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней)



повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в два раза и более наблюдалось лишь у 0,4% больных, а при длительном многомесячном приеме – не более чем у 1,5% [20].

Особый интерес представляет оценка влияния нимесулида на сердечно-сосудистую систему.

Проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда [21]. Относительный риск инфаркта для нимесулида составил 1,69, что приближалось к соответствующим показателям для мелоксикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП. Эти данные дают основание полагать, что у коморбидных пациентов нимесулид не повышает риск развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с другими НПВП.

В проведенных нами исследованиях у больных остеоартритом не отмечено дестабилизации артериального давления по данным суточного мониторинга через 30 дней терапии нимесулидом в дозе 200 мг/сут [22]. Так, на фоне приема нимесулида среднее систолическое артериальное давление снизилось с 143 до 140 мм рт. ст., в то время как при использовании диклофенака оно повысилось с 147 до 156 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Таким образом, нимесулид (Нимесил®) является эффективным и безопасным препаратом, который с успехом может использоваться для купирования как острой, так и хронической боли в спине.

В отсутствие эффекта от максимальных доз НПВП, а также при наличии побочных эффектов на фоне их применения показан опиоидный анальгетик трамадол. Разовая доза (капли или капсулы) должна составлять 50 мг. В каждом конкретном случае доза трамадола может быть увеличена до 200 мг. Режим применения – два раза в сутки.

В связи с тем что в генезе БС большую роль играет мышечный спазм, патогенетически обоснованным является терапия миорелаксантами. Применение миорелаксантов уменьшает потребность в НПВП. Среди миорелаксантов центрального действия хорошо зарекомендовал себя толперизон (Мидокалм), максимальная доза которого может составить 450 мг/сут в два приема. Возможно использование тизанидина (Сирдалуд) по 4–8 мг два раза в сутки в течение 10–14 дней.

При БС, связанной с развитием остеопоротических переломов позвоночника, эффективны антирезорбтивные препараты.

В случае неэффективности терапии (после исключения инфекции, опухоли, эрозии кости, остеопороза и некоторых других заболеваний) рекомендуется эпидуральное введение глюкокортикоидов и/или анестетиков (10–20 мл 0,5%-ного раствора новокаина и 1,0 мл бетаметазона или триамцинолона).

Для повышения эффективности лечения болевого синдрома можно использовать транквилизаторы с выраженным мышечным релаксирующим эффектом, а именно диазепам в дозе 10–30 мг/сут в течение 14 дней с постепенным снижением дозы.

При рецидивирующих или хронических БС показано назначение антидепрессантов амитриптилина, миансерина, флуоксетина на срок не менее шести недель.

Важным компонентом является локальная терапия БС. В частности, используются мазевые, кремовые и гелевые формы НПВП, хорошо проникающие в подкожно-жировую клетчатку, мышцы, связки, обладающие анальгетическим, противовоспалительным и противоотечным эффектами. В остром периоде БС при спондилоартрозе эффективны Финалгон, обладающий раздражающим и сосудорасширяющим свойствами, Финалгель и др., для длительного применения – Фастум гель, Диклофенак гель и др.

У пациентов с БС, связанными со спондилоартритом, перспективными остаются медленно действующие симптом-модифицирующие препараты. В многочисленных исследованиях доказана высокая симптом-модифицирующая активность препаратов, содержащих хондроитин и глюкозамин сульфат.

После купирования острой боли применяют программы реабилитации: мануальную терапию, точечный массаж, иглорефлексотерапию, физиотерапию, грязелечение, сухое и подводное вытяжения, лечебную физкультуру. Противопоказаниями для проведения мануальной терапии и вытяжений являются выраженные спондилез и остеопороз, нестабильность позвоночно-двигательного сегмента со спондилолистезом.

При неэффективности медикаментозной терапии БС решается вопрос о хирургическом лечении. Наиболее частыми показаниями для хирургического вмешательства являются грыжи диска и стеноз позвоночного канала.

В лечении аксиального спондилита применяются кинезиотерапия, реабилитационные и обучающие программы, НПВП на постоянной основе, локальное введение глюкокортикоидов.

При энтезитах показано применение сульфасалазина в дозе 2–3 г/сут при периферическом варианте, а в качестве симптом-модифицирующей терапии – биологические агенты (антитела к фактору некроза опухоли α , блокаторы интерлейкинов 17 и 23), таргетные препараты [23, 24].

Таким образом, боли в спине встречаются при многих заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Современные подходы к дифференциальной диагностике БС с постановкой нозологического диагноза и назначение патогенетической терапии способствуют сокращению частоты случаев хронического течения болезни, а также улучшению качества жизни пациентов.

Нимесулид эффективно купирует как острую, так и хроническую боль, в том числе БС.

Частота развития НПВП-гастропатии на фоне приема препарата значительно меньше, чем при использовании традиционных НПВП.

Важным является и то, что длительное применение нимесулида не приводит к существенному возрастанию гепатотоксических реакций. По частоте встречаемости различий по суммарным показателям, характерным для класса НПВП в целом, не зафиксировано. Терапия нимесулидом не ассоциируется с повышением риска дестабилизации течения артериальной гипертензии, характерного для других НПВП. ❁



Литература

1. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-ното, 2021.
2. Тактика врача-ревматолога. Практическое руководство / под ред. В.И. Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
3. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Егорова В.А. Боль в спине у пожилых – подходы к диагностике и лечению. Клиницист. 2011; 3: 72–77.
4. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Миофасциальный болевой синдром в практике клинициста: диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (32): 8–15.
5. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2009; 68 (Suppl. 2): ii1–44.
6. Modic M.T., Steinberg P.M., Ross J.S., et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. Radiology. 1988; 166 (1 Pt. 1): 193–199.
7. Thorson D.C. Health Care Guideline // Adult Low Back Pain, 2008 // www.icsi.org.
8. Алексеев В.В., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Алгоритмы диагностики и лечения пациентов с болевыми синдромами в пояснично-крестцовой области. Боль. 2006; 2: 29–37.
9. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017.
10. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения болей в спине. Эффективная фармакотерапия. 2017; 12: 26–32.
11. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (7): 40–46.
12. Беляева И.Б. Боль в нижней части спины. Эффективная фармакотерапия. 2016; 32: 12–16.
13. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита. Эффективная фармакотерапия. 2016; 17: 12–16.
14. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. Inflammopharmacology. 2006; 14 (3–4): 120–137.
15. Алексеев В.В. Ступенчатая терапия НПВП острого болевого синдрома в пояснично-крестцовой области. Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии. 2010; 4: 22–28.
16. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения плечелопаточного периаартрита. Поликлиника. 2011; 2: 56–58.
17. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective antiinflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine (Phila Pa 1976). 2000; 25 (12): 1579–1585.
18. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
19. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? Consilium Medicum. 2007; 9: 60–64.
20. 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; 22 (6): 1161–1170.
21. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R., et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur. Heart J. 2006; 27 (14): 1657–1663.
22. Мазуров В.И., Лиля А.М. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния Найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. СПб., 2007.
23. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Рациональные подходы к диагностике и терапии анкилозирующего спондилоартрита. Эффективная фармакотерапия. 2017; 12: 34–39.
24. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Анкилозирующий спондилоартрит. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017. С. 288–296.

Back Pain: Differential Diagnosis and Pathogenetic Therapy

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.

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

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

Acute and chronic back pain – the most common complaints at outpatient appointments. Such pains are not the separate nosological unit, but the clinical manifestation of a number of diseases and require careful differential diagnosis. The establishment of the nosological diagnosis and the appointment of pathogenetic therapy reduce the risk of chronization of the process. The main objective of therapy is the relief of pain syndrome, focused on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with the most effective “risk – benefit” ratio, of which nimesulide deserves special attention.

Key words: back pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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





НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



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



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

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



1-2 декабря 2022 года

December 1-2, 2022

Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии

Immunology Molecular Allergology Congress

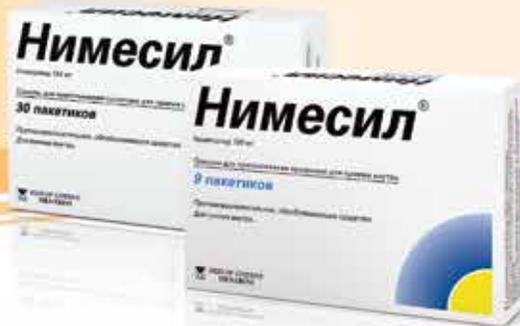
Пространство ВЕСНА

г. Москва, Спартаковский пер., дом 2, строение 1, подъезд 7

С частичной трансляцией на образовательном медицинском портале Medtouch



нимесулид **Нимесил**[®]



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



🌀 **Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}**



🌀 **Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}**

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

Реклама

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bestiaron A, Magliavacca C. Clin Ther. 1986; 116 (3): 177-182
2. K. D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2006): 120-137
3. Bianchi M., Brogгинi M. Drugs 2003, 63 Suppl. 1: 37-46
4. Baracchini A et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

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

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Нимесил[®]. Показания к применению: лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендовагиты, бурситы, зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента.
Противопоказания: гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гипертермические реакции в анамнезе (бронхиты, ринит, крапивница), связанные с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП; гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); период после проведения аортокоронарного шунтирования; инфаркт и/или наличие признаков острого коронарного синдрома; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; артериальное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; артериальное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения или другие активные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечные кровотечения; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм; никотиновая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы; дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, подтвержденная ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, курение, почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, включая язвенный колит, болезнь Крона; почечный возраст, длительное предшествующее применение НПВП, одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, АСК), пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота; повышение уровня печеночных ферментов. Информация для специалистов RA_NIM-02-2022-v1-press. Одобрено 06.2022. Срок действия до 06.2024.