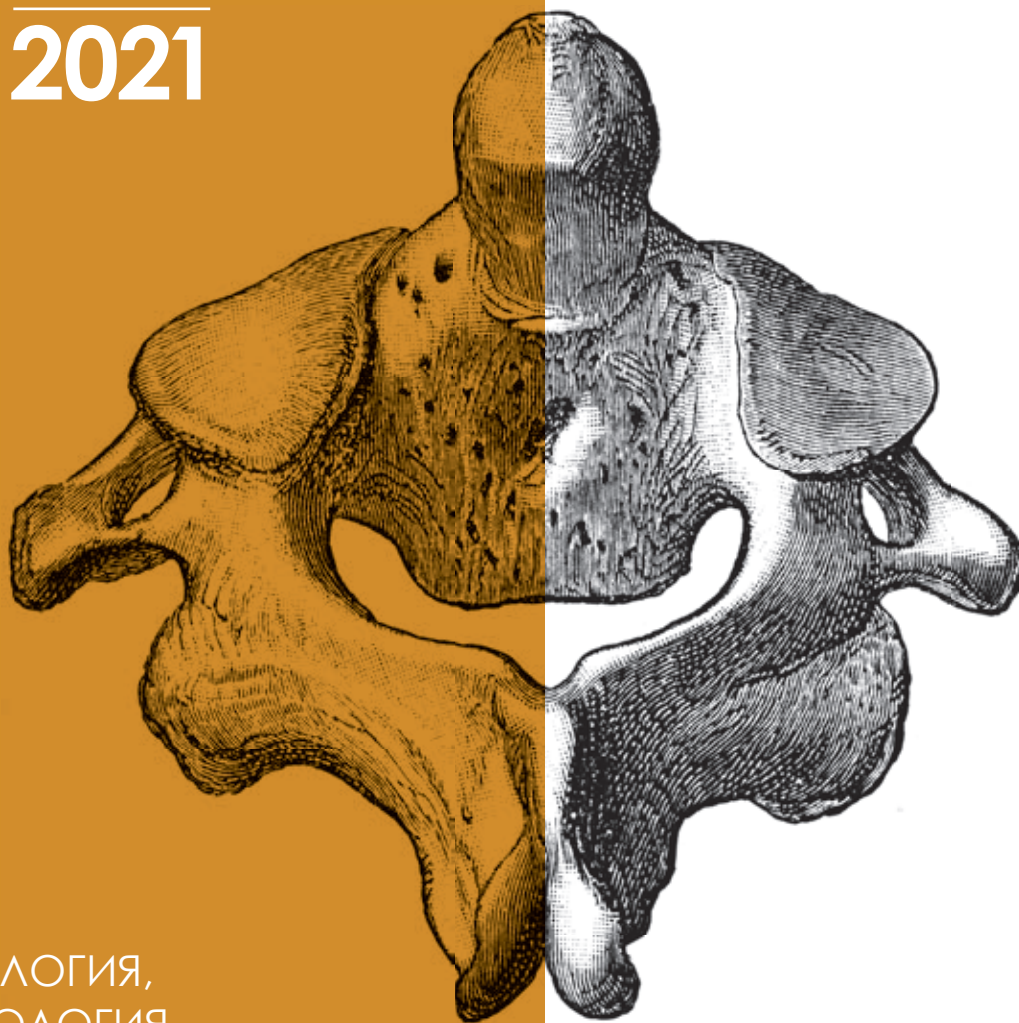


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я  
**Ф А Р М А К О**

**Т Е Р А П И Я**

№ **7** **ТОМ 17**  
**2021**



РЕВМАТОЛОГИЯ,  
 ТРАВМАТОЛОГИЯ  
 И ОРТОПЕДИЯ №1

Применение  
 Алфлутопа  
 в клинической практике

6

Профиль  
 безопасности  
 тофацитиниба  
 у больных  
 ревматоидным артритом

14

Уратснижающая  
 терапия  
 у коморбидных  
 пациентов  
 с гиперурикемией  
 или подагрой

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 жизни<sup>1</sup>**



#### Не рекомендуется

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

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

**Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®.** Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** Хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч., в анамнезе). Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической 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 Чайлд-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 Чайлд-Пью (7–9 баллов); аллергические реакции в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность; заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояния после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. **Побочное действие:** Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов с подагрой при применении фебуксостата являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания:** Применение препарата Аденурик® не рекомендуется у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

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

Реклама

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

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

Эффективная фармакотерапия. 2021.  
Том 17. № 7.  
Ревматология,  
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586

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

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

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

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),  
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)  
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-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. 2021.  
Volume 17. Issue 7.  
Rheumatology,  
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

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

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

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

## Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

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

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

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

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

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

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

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

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

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

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

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

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

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

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

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

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

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

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

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

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

**Photography** Ye. DEYKUN

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Содержание

## Обзор

И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, Е.А. ТРОФИМОВ  
Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп®): 25 лет в России – исследования и практические выводы 6

Б.С. БЕЛОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА, Г.М. ТАРАSOVA, М.М. БАРАНОВА  
Профиль безопасности тофацитиниба у больных ревматоидным артритом: от клинических испытаний до реальной практики 14

## Лекции для врачей

В.И. МАЗУРОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА  
Достижения и перспективы применения малых молекул в терапии ревматоидного артрита 24

И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, М.С. ПЕТРОВА, Р.А. БАШКИНОВ, А.Ю. ФОНТУРЕНКО  
Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой 32

И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ  
Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде 40

Б.С. БЕЛОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА, М.А. ЛИТВИНОВА, Г.М. ТАРАSOVA  
Коморбидные хронические вирусные инфекции в современной ревматологии: взгляд на проблему 48

# Contents

## Review

I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV, Ye.A. TROFIMOV  
The Use of Small Sea Fish Bioactive Concentrate (Alflutop Drug): 25 Years in Russia – Researches and Practical Conclusions

B.S. BELOV, N.V. MURAVYOVA, G.M. TARASOVA, M.M. BARANOVA  
Safety Profile of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: from Clinical Trials to Real Practice

## Clinical Lectures

V.I. MAZUROV, I.B. BELYAYEVA  
Achievements and Prospects for the Use of Small Molecules in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV, M.S. PETROVA, R.A. BASHKINOV, A.Yu. FONTURENKO  
International and Russian Recommendations for Urate-Lowering Therapy in Comorbid Patients with Hyperuricemia or Gout

I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV  
Rational Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Comorbid Patients with Rheumatic Diseases: Emphasis on Nimesulide

B.S. BELOV, N.V. MURAVYOVA, M.A. LITVINOVA, G.M. TARASOVA  
Comorbid Chronic Viral Infections in Modern Rheumatology: a Look at the Problem

## ОДОБРЕН В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- среднетяжелого и тяжелого псориаза
- активного псориатического артрита
- активного аксиального спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит и рентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления

**талс™**  
(иксекизумаб)

# ДВИЖЕНИЯ. ПРИКОСНОВЕНИЯ. ВАЖНЫЕ МОМЕНТЫ.

## В исследовании при ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ к 52 неделе

**ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ И УСТОЙЧИВОЕ ТОРМОЖЕНИЕ ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВОВ<sup>1,2</sup>**

**69%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR20**

**55%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR50**

**39%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR70**

**ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

## В исследовании при ПСОРИАЗЕ к 12 неделе

**ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ОЧИЩЕНИЯ КОЖИ - ВКЛЮЧАЯ PASI 100<sup>4</sup>**

**90%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI 75**

**71%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI 90**

**41%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI 100**

**ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ПСОРИАЗОМ**

## В исследовании при аксиальном спондилоартрите

**ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА<sup>5</sup>**

**48%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ASAS40** К 16 НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ

**53%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ASAS40** К 52 НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ

**ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА**

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАЛС™

Регистрационный номер: ЛП-005200-270220

Торговое название препарата: ТАЛС™.

МНН: Иксекизумаб.

**Фармакотерапевтическая группа:** Иммуносупрессанты, ингибиторы интерлейкина. Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к цитокину интерлейкину 17А (ИЛ-17А и ИЛ-17А/Е) из подкласса иммуноглобулинов G4 (IgG4). Повышение концентрации ИЛ-17А стимулирует пролиферацию и активацию кератиноцитов и, таким образом, играет ключевую роль в патогенезе псориаза. Иксекизумаб селективно связывается с ИЛ-17А и подавляет его действие за счет нейтрализации активности. В результате чего не происходит взаимодействия между ИЛ-17А и его рецептором.

**Показания к применению:** Лечение пациентов старше 18 лет со среднетяжелой или тяжелой степенью бляшечного псориаза при необходимости проведения системной терапии. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на предшествующую терапию одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или ее непереносимости. Лечение пациентов старше 18 лет с активным аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит и рентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность к иксекизумабу или любому из вспомогательных компонентов препарата, клинически выраженные, активные инфекции, беременность и период грудного вскармливания, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**Способ применения и дозы:** Применение препарата Талс™ должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения состояний, при которых показан препарат Талс™. Препарат Талс™ вводят подкожно с использованием аутоинъектора. Каждый аутоинъектор предназначен для однократного применения. Нельзя использовать препарат в случае его помутнения, наличия механических включений и (или) изменения окраски на коричневую. Препарат не замораживать и не встряхивать. Ближайший псориаз: в первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг каждой). Следующее введение препарата осуществляют через 2 недели; проводится одна инъекция в дозе 80 мг. В последующем препарат вводится 1 раз в 2 недели в дозе 80 мг через 4, 6, 8, 10 и 12 недель с момента первой инъекции. После 12 недель лечения рекомендуется введение 80 мг (одна инъекция) каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии. У пациентов с псориатическим артритом в качестве начальной дозы выполняют две инъекции по 80 мг Талс™, таким образом, совокупная начальная доза составляет 160 мг. В дальнейшем выполняют по одной инъекции (80 мг) каждые 4 недели. У пациентов с сопутствующим псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести рекомендуемый режим дозирования соответствует такому же для бляшечного псориаза. Анкилозирующий спондилит:

рекомендуемая доза составляет 80 мг каждые 4 недели. Для пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью как минимум одного фактора некроза опухоли (ФНО) следует рассмотреть следующий режим введения: в первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг), далее препарат вводят в дозе 80 мг каждые 4 недели. Рентгенологический аксиальный спондилоартрит: рекомендуемая доза составляет 80 мг каждые 4 недели. При аксиальном спондилоартрите наряду с препаратом Талс™ могут применяться традиционные БПВП (например, сульфасалазин), кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или обезболивающие.

**Побочное действие:** Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются реакции в месте введения и инфекции верхних дыхательных путей (чаще всего мазофарингит).

**Реакции в месте введения:** Наиболее частыми реакциями, наблюдавшимися в месте инъекции, были эритема и боль. Большинство реакций в месте инъекции оценивались как легкие или умеренные и не требовали прекращения приема препарата.

**Инфекции:** В течение плацебо-контролируемого периода клинических исследований (наблюдено до 12 недель) инфекции были выявлены у 27,2 % пациентов с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Талс™, и у 22,9 % пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев инфекции оценивались как несерьезные и легкие или умеренно выраженные и не требовали прекращения приема препарата. Серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,6 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс™ и у 0,4 % пациентов, получавших плацебо. За весь период лечения инфекции наблюдались у 52,6 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс™. Серьезные инфекции отмечались у 1,6 % пациентов, получавших препарат Талс™.

**Передозировка:** В клинических исследованиях случаев дозозамитирующей токсичности при подкожном введении препарата в дозах до 180 мг не отмечалось. В клинических исследованиях сообщалось о случаях передозировки без развития серьезных нежелательных явлений при интратеком подкожном введении препарата до 240 мг. В случае передозировки рекомендуется мониторировать любые признаки и симптомы побочных реакций и немедленно проводить соответствующее симптоматическое лечение.

**С осторожностью:** Хронические и рецидивирующие инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника.

**Форма выпуска:** Раствор для подкожного введения 80 мг/мл. По 1 мл препарата в шприц из бесцветного стекла типа I с небольшим ободком, укупоренный с одной стороны резиновым плунжером, а с другой стороны снабженный иглой для инъекций 27G с защитным колпачком. Шприц встраивают в аутоинъектор. По 1, 2 или 3 аутоинъектора вместе с инструкцией по применению препарата и руководством по использованию аутоинъектора в ланче картонной.

**Срок годности:** 2 года. Относится по рецепту. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al; on behalf of the SPiRiT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of ritonavir-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPiRiT-P1. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):79-87.

2. Van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. J Rheumatol. 2018 Mar;45(3):367-377.

Информация для специалистов здравоохранения

3. Information on the medicinal product application of the drug Tals™.

4. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, et al; for the UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015;386(9993):541-551.

5. van der Heijde D, et al. Lancet. 2018;392:2441-2451



# Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп®): 25 лет в России – исследования и практические выводы

И.Б. Беляева, д.м.н., проф., В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф.,  
Е.А. Трофимов, к.м.н.

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

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп®): 25 лет в России – исследования и практические выводы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 7. С. 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-7-6-12

*Алфлутоп – оригинальный комплексный инъекционный препарат, представляющий собой биоактивный концентрат мелкой морской рыбы и производящийся по стандартам Надлежащей производственной практики. В настоящее время он является одним из наиболее широко используемых симптоматических медленно действующих лекарственных средств при остеоартрите в России.*

*В статье представлены результаты экспериментальных исследований, доказавших молекулярно-клеточные механизмы действия Алфлутопа. Установлено, что препарат стимулирует пролиферацию хондроцитов, активизирует синтез внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста  $\beta$ , ингибирует гиалуронидазу, а также уменьшает окислительный стресс и активность внеклеточной экспрессии генов провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 $\beta$ , 6 и 8). Приведены также данные многочисленных клинических исследований, свидетельствующие об эффективности Алфлутопа при остеоартрите субклинической и развернутой стадий, заболеваниях околосуставных тканей, в качестве антивозрастной терапии у пожилых, о высоком профиле его безопасности у коморбидных больных, в частности у пациентов с гастропатиями, вызванными приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, дислипидемией.*

*Собранная на сегодняшний день доказательная база служит обоснованием широкого применения Алфлутопа в ревматологической, травматологической, ортопедической, неврологической, терапевтической практике, а также в спортивной медицине.*

**Ключевые слова:** Алфлутоп, остеоартрит, болезни мягких тканей, anti-age-терапия, коморбидные состояния

## Введение

Воспаление и дегенеративные изменения различных структур сустава являются самой частой причиной

боли и нарушения функции опорно-двигательного аппарата. Целями лечения патологии суставов, а также околосуставных тканей являются

снижение выраженности симптомов и замедление ее прогрессирования, что может улучшить мобильность и качество жизни пациентов [1, 2]. В настоящее время спектр терапевтических опций достаточно широкий [3, 4].

Уже более четверти века в России используется препарат Алфлутоп (компания Biotehnos S.A., Румыния). Это оригинальный комплексный биоактивный препарат, полученный из четырех видов мелкой морской рыбы. Важно и то, что он производится по стандартам Надлежащей производственной практики. В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитина-4-сульфат, хондроитина-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, глюкоуроновая кислота, низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, медь, цинк), имеющие большое значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани. Данный препарат показан при первичном и вторичном остеоартрите (ОА) различной локализации, а также при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и околосуставных тканей. Необходимо подчеркнуть, что указанные состояния являются одними из наиболее часто встречающихся в пожилом и старческом возрасте.



### Изучение механизмов действия

В экспериментальных работах L. Olariu и соавт. был оценен пролиферативный статус хондроцитов после обработки препаратом Алфлутоп (0,1 и 0,2%) [5, 6]. Для этого определяли скорость митоза и последовательность генерации пролиферации с оценкой пролиферативного индекса и распределения фаз клеточного цикла в фазах S (синтез ДНК) и G2/M (начало митоза). В результате был доказан двойной механизм действия Алфлутопа на клеточные рецепторы. Во-первых, препарат препятствовал фрагментации внеклеточного матрикса, защищая рецепторы, вовлекаемые в воспалительные реакции, во-вторых – блокировал сигнальные пути, активируемые фрагментами матрикса, и таким образом уменьшал транслокацию ядерных провоспалительных факторов. Полагают, что именно через рецепторное воздействие Алфлутоп контролирует три компонента синовиального воспаления: клеточную инфильтрацию, высвобождение воспалительных медиаторов и ангиогенез. Данный теоретический анализ обосновывает целесообразность локальной доставки препарата в область повреждения, его парентерального введения.

В соответствии с новой противовоспалительной теорией терапевтическое воздействие Алфлутопа при ОА обусловлено, в частности, влиянием на внешние рецепторы клеток, такие как CD44, ICAM1, TL-4 (рис. 1).

Молекулярно-клеточные механизмы действия препарата Алфлутоп были исследованы еще в ряде экспериментальных работ. Установлено, что препарат стимулировал пролиферацию хондроцитов, активировал синтез внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста  $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$  – TGF- $\beta$ ), ингибировал гиалуронидазу и окислительный стресс. В недавних проведенных исследованиях доказана способность Алфлутопа стимулировать противовоспалительные и анти-



Рис. 1. Терапевтические эффекты препарата Алфлутоп при ОА

ангиогенные сигнальные пути, блокирующие активность генов провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (Interleukins – IL) 6 и 8) и проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) [5, 6].

Так, для создания точной модели *in vitro* молекулярных эффектов препарата Алфлутоп была выбрана стандартная линия хондроцитов CHON-001, стимулированная фактором некроза опухоли  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ), фоболмиристатацетатом (Phorbol Myristate Acetate – PMA) и IL-1 $\beta$ . Оценка фенотипа и внеклеточной экспрессии генов IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  в хондроцитах, обработанных препаратом Алфлутоп, проводилась после их стимуляции и в контроле (нестимулированные клетки) методом проточной цитометрии с использованием мультиплексных микросфер и количественной полимеразной цеп-

ной реакции с детекцией в режиме реального времени (таблица).

Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что противовоспалительное действие *in vitro* препарата Алфлутоп осуществляется через инициацию механизмов, участвующих в подавлении сигнальной активности генов IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 [5]. К его молекулярным эффектам следует отнести ингибирование экспрессии протеаз, ответственных за каскад деградации ядерного белка агрекана (экспрессия мРНК ADAMTS-4), увеличение синтеза агрекана и гиалуронана (активация экспрессии мРНК гиалуронансинтазы), а также активацию основного регулятора транскрипции SOX-9, ответственного за предотвращение деградации внеклеточного матрикса [6].

Приведенные доклинические исследования влияния препарата Алфлутоп на хондроциты на молекулярно-клеточном уровне

Количество экспериментальных версий, стимуляционные агенты и ответ на клетках линии CHON-001

№ п/п экспериментальных версий	Стимул	Продолжительность стимуляции	Доза стимула	Ответ
1	IL-1 $\beta$	24 часа	10 нг/мл	Стимулируется высвобождение IL-6 Увеличивается уровень IL-8 во внеклеточной жидкости Не изменяется уровень VEGF
2	IL-1 $\beta$	72 часа	10 нг/мл	Стимулируется высвобождение VEGF Снижается уровень IL-6 и IL-8 во внеклеточной жидкости
3	TNF- $\alpha$	20 часов	20 нг/мл	Стимулируется высвобождение IL-6 и IL-8 Не изменяется уровень VEGF
4	PMA	24 часа	1 мкМ	Стимулируется высвобождение IL-6, IL-8 и VEGF

были отмечены золотыми медалями на европейской выставке инноваций и изобретений в 2016 и 2018 гг.

Механизмы действия Алфлутопа на факторы прогрессирования ОА представлены на рис. 2.

### Схемы применения

В различных научно-медицинских центрах накоплен значительный положительный опыт применения препарата Алфлутоп при заболеваниях суставов и позвоночника [7–9]. Схемы введения могут быть следующие:

- глубоко внутримышечно по 2 мл через день № 10 или по 1 мл ежедневно № 20 в случае вовлечения в патологический процесс множества суставов и остеохондроза;
- внутрисуставно по 1–2 мл в каждый пораженный сустав с интервалом три-четыре дня (пять-шесть введений) в случае вовлечения в процесс крупных суставов;
- паравертебрально по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных сегментов два раза в неделю (три – пять введений) при поражении позвоночника;
- сочетание внутрисуставного и внутримышечного введения.

Курс лечения целесообразно повторять через шесть месяцев.

В недавно завершеном исследовании было продемонстрировано, что курс по 2 мл в/м через день так же эффективен и безопасен, как и стандартный курс по 1 мл в/м ежедневно № 20. Он удобнее стандартного

курса по 1 мл № 20 и может способствовать повышению приверженности пациентов терапии.

### Исследование эффективности и безопасности при разных нозологиях

Симптом- и структурно-модифицирующее действие Алфлутопа оценивалось Л.И. Алексеевой и соавт. в 2014 г. в двухлетнем многоцентровом слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании [10, 11]. В него были включены 90 больных ОА коленного сустава второй и третьей стадий по классификации Kellgren – Lawrence. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая (n = 45) получала внутримышечные инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с шестимесячными интервалами в течение двух лет (всего четыре курса), вторая (n = 45) – инъекции плацебо (изотонический раствор натрия хлорида) по аналогичной схеме. В качестве сопутствующей терапии назначался ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Различия в абсолютной величине снижения интенсивности боли по индексу выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC) между группами оказалось достоверным. Достоверное уменьшение скованности в группе Алфлутопа наблюдалось к третьему визиту, в группе плацебо такового не выявлено (p < 0,001). В группе Ал-

флутопа улучшение функции суставов, суммарного индекса WOMAC, общего состояния здоровья было отмечено после первого курса терапии и сохранялось в течение всего периода наблюдения (p = 0,001). Кроме того, к шестому визиту только в первой группе наблюдалось достоверное улучшение качества жизни (p = 0,0045). В первой группе на терапию ответили 73%, во второй – 40% (p = 0,001). На фоне лечения Алфлутопом у 79% больных удалось снизить суточную дозу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Оставшиеся 21% полностью прекратили их прием. В группе плацебо снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% больных.

Достоверное замедление сужения суставной щели зафиксировано в группе Алфлутопа по сравнению с группой плацебо (критерий Уилкоксона, p = 0,0003). Об уменьшении дегградации суставного хряща свидетельствовала динамика уровня С-телопептида коллагена II (СТХ-II). Так, в группе Алфлутопа через три месяца наметилась тенденция к его снижению, которая сохранялась до конца исследования. В группе плацебо показатель СТХ-II на протяжении периода наблюдения не менялся. На основании полученных результатов ученые сделали вывод о структурно-модифицирующих эффектах Алфлутопа при ОА коленного сустава. Установлено также, что препарат Алфлутоп оказывал ранний

Воспаление	Мишень	Действие Алфлутопа
Разрушение гиалуриновой кислоты и агрекана (деструкция матрикса хряща)	ADAMTS-металлопротеиназы	↓ Активность агреканизы и гиалуронидазы на 83% (деструкция хряща)
Запуск и поддержание воспаления (синовит, отек, боль)	IL-1, IL-6 и IL-8	↓ Внеклеточное высвобождение IL-6 на 24%, IL-8 на 45% (синовит, боль, воспаление)
Апоптоз хондроцитов и прямое повреждающее действие на хрящ	Оксид азота, реактивные формы кислорода	↓ Внеклеточный пероксид анион на 31% и пероксид водорода на 50%, а также связанный с ними апоптоз
Разрушение хряща, сужение суставной щели, рост остеофитов	VEGF	↓ Внеклеточное высвобождение VEGF на 50%, деструкция, рост остеофитов
Протеогликановая недостаточность матрикса хряща	SOX-9	↑ Синтез SOX-9, продукция компонентов внеклеточного матрикса и дифференцировка хондроцитов

Рис. 2. Механизмы действия Алфлутопа на факторы прогрессирования ОА и/или остеохондроза/боли в спине

анальгетический эффект. Таковой наблюдался на второй неделе терапии и возрастал в течение трех месяцев по окончании курса терапии. Период последействия составил до шести месяцев [10].

В 2019 г. Л.И. Алексеева и соавт. исследовали новый режим введения Алфлутопа при ОА коленного сустава – по 2 мл через день № 10. Эффективность и безопасность данной схемы лечения были доказаны в многоцентровом исследовании с участием 130 больных [9]. Она обеспечивала такой же терапевтический результат, как стандартная схема с ежедневными инъекциями. Через два месяца динамика значений WOMAC в отношении боли, скованности и функции суставов, а также ответ на терапию по критериям OMERACT-OARSI оказались сопоставимыми (рис. 3) [9].

При этом назначение Алфлутопа не ассоциировалось с ухудшением течения таких коморбидных состояний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение. Серьезные нежелательные реакции, связанные с получением исследуемого препарата, зарегистрированы не были.

Нежелательное взаимодействие Алфлутопа с другими лекарственными средствами также отсутствовало [9].

Полученные результаты позволили сделать заключение, что Алфлутоп обладает благоприятным профилем безопасности у коморбидных пациентов.

Оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных ОА проведена в 2003 г. Н.И. Коршуновым и соавт. [12]. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Действие Алфлутопа на структуры коленного сустава определяли с помощью магнитно-резонансной томографии коленного сустава. Измерение высоты суставного хряща проводилось в трех точках: в области передней и задней поверхности головки бедренной кости, а также в области наибольшего соприкосновения бедренной и большеберцовой костей коленного сустава. При этом в первой и второй точках измерялась высота суставного

хряща бедренной кости, а в третьей – суммарная толщина хряща бедренной и большеберцовой костей. При визуальной оценке результатов магнитно-резонансной томографии независимым экспертом в основной группе улучшение наблюдалось у десяти (40%) пациентов, ухудшение – у трех (12%). У 12 (48%) больных изменения отсутствовали. В контрольной группе улучшение было зарегистрировано у четырех (17%) больных, ухудшение – у семи (29%). Изменения не отмечены у 13 (54%) пациентов. Таким образом, через 12 месяцев терапия Алфлутопом способствовала улучшению структур суставного хряща коленного сустава.

Данные, полученные И.Г. Салиховым (2003 г.) [13] и Н.А. Хитровым (2006 г.) [14], доказали эффективность параартикулярного введения Алфлутопа у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата, а также с энтезопатиями надостной и/или подлопаточной мышц. Курсовое введение препарата (2 мл с 15 мл 0,25%-ного раствора новокаина два раза в неделю, всего пять инъекций) в болевые точки, соответствующие энтезисам пораженных мышц, способствовало уменьшению боли в плечевом суставе, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале, увеличению объема движений, снижению дозы принимаемых НПВП на 30–70%.

Эффект ранней (на субклинической стадии ОА) комбинированной хондропротективной терапии с применением Алфлутопа в 2019 г. изучали Д.А. Аршин и соавт. [15]. В исследование были включены 392 человека. Основную группу составил 361 пациент без клинических и рентгенологических признаков гонартроза, но с высоким риском его развития (субклинический гонартроз). Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы. В течение двух лет первая группа (n = 190) не получала специфической терапии, вторая (n = 171) – применяла комбинированную хондропротективную терапию. Последняя предполагала назначение фиксированной комбинации хондроитина сульфата

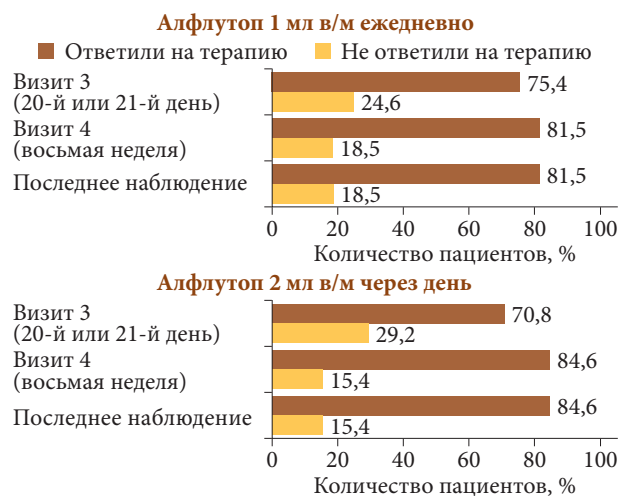


Рис. 3. Оценка эффективности Алфлутопа по критериям OMERACT-OARSI

и глюкозамина гидрохлорида и внутримышечное введение препарата Алфлутоп. В контрольную группу вошел 31 человек без факторов высокого риска развития гонартроза. Исходно и через два года всем участникам исследования проведено ультразвуковое исследование коленных суставов. Анализировалась динамика минимальной толщины гиалинового хряща. У пациентов с факторами высокого риска развития гонартроза наблюдалось достоверное снижение минимальной высоты гиалинового хряща коленного сустава по сравнению с лицами в контрольной группе. Через два года наблюдения у получавших комбинированную хондропротективную терапию зафиксировано достоверно меньшее снижение минимальной толщины гиалинового хряща, чем у не применявших специфической терапии. Следовательно, назначение Алфлутопа в комплексном лечении раннего ОА замедляло его прогрессирование.

В недавно опубликованном клиническом исследовании К.А. Бердюгина и соавт. (2020 г.) сравнивались эффективность и безопасность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у 76 больных ОА коленного сустава, получавших и не получавших курсовое лечение Алфлутопом [16]. Через шесть месяцев динамика всех показателей индекса WOMAC оказалась достоверно лучше в группе комби-

нированной терапии, чем в группе монотерапии.

Эффективность применения Алфлутопа при посттравматическом ОА коленного сустава оценивали Е.А. Трофимов и соавт. (2016 г.) [17]. В исследовании принял участие 61 пациент. Больных разделили на три группы. В первой группе использовали эторикокиб в дозе 60 мг/сут, во второй – внутримышечные инъекции Алфлутопа, в третьей – внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты. Через 12 месяцев наилучший результат по динамике WOMAC был получен у применявших Алфлутоп. Более того, данный препарат оказывал существенное положительное влияние на структуру хряща. Так, по данным магнитно-резонансной томографии, он способствовал замедлению деструктивных изменений.

В 2019 г. изучена клиническая эффективность внутримышечного или локального применения Алфлутопа (в виде монотерапии локальными инъекциями в пораженные зоны, комбинированной терапии с глюкокортикостероидами, сочетания локальных и внутримышечных введений) при заболеваниях околосуставных тканей различной локализации (энтезите, тендините и бурсите) [18, 19]. Алфлутоп продемонстрировал хороший эффект как в качестве моно-, так и в качестве комбинированной терапии. На фоне применения Алфлутопа отмечалось выраженное снижение интенсивности боли.

Алфлутоп зарекомендовал себя и в неврологической практике [20].

В частности, препарат оказался перспективным при хронической вертеброгенной люмбоишалгии. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном О.С. Левиным и соавт. (2008 г.), Алфлутоп был наиболее эффективным у пациентов молодого и среднего возраста с относительно короткой продолжительностью заболевания и текущего обострения, при поражении фасеточных суставов [20]. Исследователи сравнивали эффективность внутримышечного (20 инъекций по 1 мл) у 32 больных и паравертебрального (по 0,25 мл в четыре точки два раза в неделю, всего пять введений) у 22 пациентов введения Алфлутопа. Состояние участников исследования оценивали через один, три и шесть месяцев. У всех больных исходно наблюдали некорешковую/корешковую вертеброгенную люмбоишалгию, умеренный или выраженный болевой синдром, хроническое или рецидивирующее течение с длительностью обострения не менее месяца. Через месяц терапии Алфлутопом отмечено достоверное уменьшение и вертеброгенного синдрома, и боли по сравнению с плацебо. При этом более выраженный эффект получен в группе паравертебрального введения препарата. Через три месяца от начала курса лечения возрастание эффекта также было более значимым у получавших паравертебральные инъекции. Поэтому ученые рекомендовали при обострении вертеброгенной люмбоишалгии начинать курс лечения с паравертебральных инъекций, затем переходить на внутримышечные. Это позволит достоверно улучшить функциональное состояние пациентов и купировать болевой синдром на длительный срок. При синдроме хронической боли в нижней части спины после первого курса лечения Алфлутопом полное его купирование отметили 7,1% пациентов, после второго – 35,7%. В контрольной группе такого эффекта не наблюдалось. В основной группе также установлено статистически достоверное ( $p = 0,001$ ) ступенчатое снижение показателя теста Томайера. Через три месяца

он уменьшился в 3,6 раза по сравнению с исходными значениями. За период лечения у пациентов основной группы отмечено увеличение объема статической и динамической нагрузки на позвоночник в два – два с половиной раза, что оценивалось по индексу хронической нетрудоспособности Ваделя. По окончании лечения Алфлутопом 42,9% пациентов основной группы и только 5,6% контрольной прекратили прием НПВП [21, 22]. Данные, полученные в клинических исследованиях, послужили основанием для включения препарата Алфлутоп в рекомендации Ассоциации ревматологов России по лечению ОА и Консенсус по лечению боли в спине [23, 24].

Алфлутоп способен воздействовать и на воспаление, ассоциированное с возрастными изменениями в организме (inflammaging), за счет влияния на вовлеченные в этот процесс сигнальные пути. Установлено, что он может опосредованно способствовать профилактике некоторых гериатрических проблем, таких как запоры, депрессия и др. Поэтому его можно рассматривать в качестве препарата комплексной антивозрастной терапии (anti-age medicine) [25].

И.А. Куксауз и соавт. (2019 г.) изучали гастропротективный эффект препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс [26]. Введение диклофенака в течение 20 дней привело к значимому снижению уровней простагландинов ( $Pg E_2$  и  $F_{2a}$ ) по сравнению с группами, не получавшими НПВП. После отмены диклофенака за 20 дней уровни  $Pg$  не восстановились. Напротив, наблюдалось еще большее снижение концентраций по сравнению с 21-м днем эксперимента. Применение Алфлутопа привело к нормализации уровней  $Pg E_2$  и  $Pg F_{2a}$  в группах со сформированной гастропатией (рис. 4).

В.Н. Дроздов и Е.В. Коломиец (2005 г.) в ходе проспективного наблюдения установили, что включение Алфлутопа в комплексную терапию больных гонартрозом второй и третьей стадии позволило значительно сократить или полностью отказаться от приема НПВП,

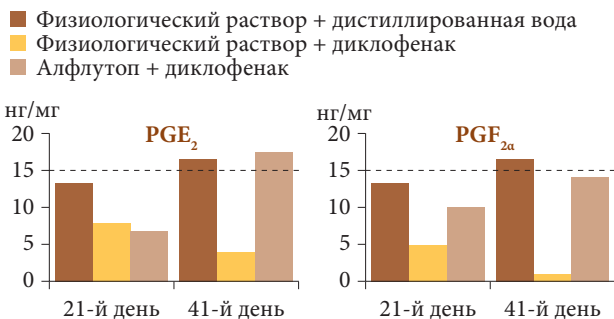


Рис. 4. Динамика уровней  $PGE_2$  и  $PGF_{2a}$  в слизистой оболочке желудка у крыс через 21 и 41 день после отмены диклофенака на фоне применения физиологического раствора или Алфлутопа

что снижало или исключало риск их повреждающего воздействия на желудочно-кишечный тракт [27]. Алфлутоп ассоциируется с нормализацией уровня P<sub>g</sub>, сниженного на фоне приема НПВП, и уменьшением времени эпителизации язвенных и эрозивных дефектов, возникших при их применении, на фоне стандартной противоязвенной терапии (рис. 5).

### Заключение

Алфлутоп является одним из наиболее широко используемых симптоматических медленно действующих лекарственных средств при остеоартрите и остеохондрозе. Он действует на молекулярно-клеточном уровне. В частности, стимулирует пролиферацию хондроцитов, активирует синтез внеклеточного матрикса посредством модуляции TGF- $\beta$ , ингибирует гиалу-

ронидазу, окислительный стресс и активность внеклеточной экспрессии генов провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 *in vitro*.

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о плейотропном эффекте Алфлутопа у пациентов с ОА, заболеваниями околосуставных тканей, а также у лиц пожилого возраста в качестве anti-age-терапии. Кроме того, отмечены длительный период ремиссии (до шести месяцев) и высокий профиль безопасности при коморбидных состояниях (НПВП-гастропатиях, сахарном диабете, артериальной гипертензии, дислипидемии).

Собранная к настоящему времени доказательная база обуславливает целесообразность применения Алфлутопа не только в ревматологической, но и в травматологической, ортопедической, неврологи-

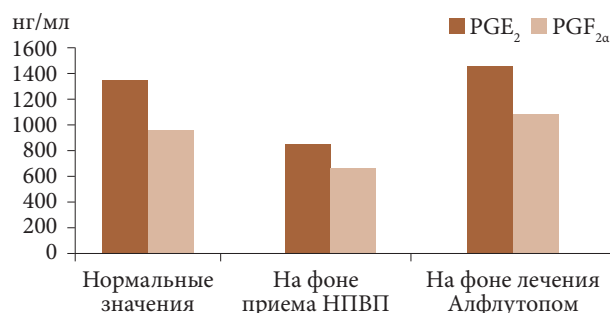


Рис. 5. Уровень PGE<sub>2</sub> и PGF<sub>2a</sub> в норме, на фоне терапии НПВП и Алфлутопом

ческой, терапевтической практике и спортивной медицине.

Не так давно была предложена новая схема применения Алфлутопа при ОА – десять внутримышечных инъекций по 2 мл через день. Короткий курс терапии не уступает по эффективности стандартному 20-дневному курсу. ☼

### Литература

1. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований // Современная ревматология. 2020. Т. 14. № 4. С. 111–124.
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019. Т. 13. № 2. С. 9–21.
3. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 1. С. 70–81.
4. Чичасова Н.В. Современная терапия остеоартроза. Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные // Медицинский совет. 2017. № 17. С. 138–145.
5. Olariu L., Dumitriu B., Ene M.D. et al. Alflutop® modulates “in vitro” relevant mechanisms of osteoarthritic pathology // Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences. 2017. Vol. 6. № 1. P. 82–99.
6. Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B. et al. In vitro chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures // Romanian Biotechnological Letters. 2016. Vol. 22. № 6. P. 12047–12053.
7. Самородская И.В., Степченков В.И. Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран // Медицинский совет. 2020. № 4. С. 153–161.
8. Гроппа Л., Мынзату И., Карасева М. и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом // Клиническая ревматология. 1995. № 3. С. 26–29.
9. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения // Современная ревматология. 2019. Т. 13. № 3. С. 51–59.
10. Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1. Симптом-модифицирующее действие препарата // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 5. С. 532–538.
11. Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2. Оценка структурно-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 174–177.
12. Кориунов Н.И., Баранова Э.Я., Парусова Н.И. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 2. С. 13–20.
13. Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 2. С. 59–61.

14. Хитров Н.А. Периартрит плечевого сустава – современные пути лечения // Consilium Medicum. 2010. № 1. С. 38–43.
15. Аршин Е.В., Горшков Д.А., Радоцкий М.А. и др. Доклинические проявления гонартроза: обоснование ранней хондропротективной терапии // Терапия. 2019. № 8 (34). С. 90–95.
16. Бердюгин К.А., Кадынцев И.В., Бердюгина О.В. и др. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленного сустава // Современная ревматология. 2020. Т. 14. № 3. С. 63–70.
17. 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. Т. 8. № 2. С. 116–125.
18. Хитров Н.А. Лечение патологии параартикулярных тканей перифокальными инъекциями комбинированных препаратов // Медицинский совет. 2019. № 18. С. 92–102.
19. Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Папичев Л.Е. и др. Роль препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы в комплексной терапии остеоартрита и дегенеративных заболеваний плечевого сустава // Медицинский алфавит. 2019. № 37. С. 40–43.
20. Левин О.С., Мосейкин И.А., Казакова Т.В. и др. Эффективность Алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиалгии // Фарматека. 2008. № 6 (160). С. 52–59.
21. Живолупов С.А., Данилов А.Б., Баранцевич Е.Р. и др. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины // Manage Pain. 2020. № 1. С. 24–31.
22. Лиля А.М. Остеоартрит // Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-noto, 2017. С. 351–379.
23. Ведение больных с ОА и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов. М., 2016.
24. Профилактика и лечение боли в спине в различных профессиональных группах. Консенсус. М., 2019.
25. Переверзев А.П., Ткачева О.Н., Ермакова Д.В. и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine) // Consilium Medicum. 2019. Т. 21. № 12. С. 81–86.
26. Куксауз И.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А. и др. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 5. С. 15–21.
27. Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение Алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП // Фарматека. 2005. № 20 (115). С. 125–128.

### The Use of Small Sea Fish Bioactive Concentrate (Alflutop® Drug): 25 Years in Russia – Researches and Practical Conclusions

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof., V.I. Mazurov, Academician of RAS, MD, PhD, Prof., Ye.A. Trofimov, PhD  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

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

*Alflutop is an original complex injection drug, which is the bioactive concentrate of small marine fish and is produced according to the standards of good manufacturing practice. Currently, it is one of the most widely used symptomatic slow-acting drugs against osteoarthritis in Russia.*

*The article presents the results of experimental studies that proved the genetic, molecular and cellular mechanisms of Alflutop action. It was found that the drug stimulates the proliferation of chondrocytes, activates the synthesis of the extracellular matrix by modulating the transforming growth factor  $\beta$ , inhibits hyaluronidase, as well as oxidative stress and the activity of extracellular expression of proinflammatory cytokine genes (interleukins  $1\beta$ , 6 and 8). In addition, the data of numerous clinical studies are presented, indicating the effectiveness of Alflutop in subclinical and advanced osteoarthritis, diseases of the periarticular tissues, as an anti-aging therapy in the elderly, and its high safety profile in comorbid patients, in particular in patients with gastropathies caused by taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemia.*

*The evidence base collected to date serves as the justification for the widespread use of Alflutop in rheumatological, traumatological, orthopedic, neurological and therapeutic practice.*

**Key words:** Alflutop, osteoarthritis, soft tissue diseases, anti-age therapy, comorbid conditions

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

# КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10<sup>1</sup>



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

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

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

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



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

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

РУП N012210/01

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

# Профиль безопасности тофацитиниба у больных ревматоидным артритом: от клинических испытаний до реальной практики

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., Г.М. Тарасова, к.м.н., М.М. Баранова

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

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М. Профиль безопасности тофацитиниба у больных ревматоидным артритом: от клинических испытаний до реальной практики // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 7. С. 14–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-7-14-22

*Тофацитиниб относится к ингибиторам янус-киназ (JAK) 1–3-го типов. Он действует на внутриклеточном уровне, подавляя фосфорилирование и активацию сигнального пути JAK-STAT и тем самым снижая выработку провоспалительных цитокинов.*

*В ходе реализации программы клинической разработки тофацитиниба для больных ревматоидным артритом выполнен ряд рандомизированных контролируемых и долгосрочных продолженных исследований. Однако получить надежные доказательства безопасности препарата в рамках рандомизированных контролируемых исследований не всегда представляется возможным. Более информативными могут быть исследования, выполненные в условиях реальной клинической практики.*

*В статье представлены данные о профиле безопасности тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, полученные в ходе программы клинических разработок, а в также в реальной клинической практике.*

**Ключевые слова:** тофацитиниб, безопасность, нежелательные явления, рандомизированные клинические исследования, реальная клиническая практика

## Введение

Тофацитиниб (ТОФА) является ингибитором янус-киназ 1–3 (JAK 1–3). Он действует на внутриклеточном уровне, подавляя фосфорилирование и активацию сигнального пути JAK-STAT. Благодаря этому снижается выработка провоспалительных цитокинов и осуществляется противовоспалительное действие препарата.

В Российской Федерации показаниями для применения ТОФА являются:

- умеренный или тяжелый активный ревматоидный артрит (РА) у взрослых пациентов с неадек-

ватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП);

- активный псориатический артрит у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько БПВП;
- хронический бляшечный псориаз умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия;
- индукционная и поддерживающая терапия у взрослых пациентов с умеренным или тяжелым

активным язвенным колитом с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью глюкокортикостероидов (ГКС), азатиоприна, 6-меркаптопурина или ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ).

В ходе реализации программы клинической разработки ТОФА для лечения РА был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продолжительностью от 6 до 24 месяцев и долгосрочных продолженных исследований (Long-Term Extension – LTE) [1–9]. Так, эффективность ТОФА и профиль его безопасности изучались в программе ORAL, которая состояла из нескольких РКИ фазы III с применением различных схем лечения, включая монотерапию, сочетание с метотрексатом (МТ) и другими БПВП, сравнение с плацебо или адалимумабом (АДА), и вовлечением различных групп больных РА, как ранее не получавших МТ, так и с недостаточным ответом на МТ и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1–8]. По завершении фаз I–III исследований 4481 пациент с РА (16 291 год экспозиции) продолжил участие в двух глобальных LTE-исследованиях [8]. Одно из этих исследований продемонстрировало стойкую эффективность и стабильный профиль безопасности ТОФА в течение более 9,5 года применения [10]. Годом позже были представлены интегрированные данные о безопас-





ности ТОФА – все результаты фаз I–IV испытаний и LTE-исследований, охватывающих 7061 пациента и 22 875 пациенто-лет экспозиции [9]. Клиническое исследование ORAL Surveillance фазы IV, включавшее более 4300 пациентов с РА старше 50 лет, имевших по крайней мере один фактор сердечно-сосудистого риска и наблюдавшихся не менее трех лет, было выполнено в соответствии с требованиями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для оценки профиля безопасности препаратов. В частности, в нем сравнивали профиль безопасности МТ и ТОФА в дозах 5 и 10 мг с профилем безопасности ингибитора ФНО- $\alpha$  [11–13]. Рандомизированные контролируемые исследования в первую очередь признаны золотым стандартом оценки эффективности лекарственных средств. Получить надежные доказательства безопасности препарата в рамках этих исследований не всегда представляется возможным. Известно, что в РКИ обычно сравнивают результаты четко определенных однородных групп с ограничением как по количеству больных, так и по времени наблюдения (относительно короткого в РКИ и более длительного в LTE-исследованиях). Более того, в РКИ не включают пациентов с определенным уровнем активности заболевания, значимыми сопутствующими заболеваниями и повышенным риском токсичности [14, 15], если эта цель не предусмотрена, как, например, в исследовании ORAL Surveillance. Показано, что в клинической практике только 3,7% пациентов с РА удовлетворяют критериям отбора в РКИ с применением ГИБП [15].

Напротив, исследования, выполненные в условиях реальной клинической практики, предоставляют информацию о более широкой популяции больных. Однако в них отсутствуют рандомизация и адекватные группы сравнения, что может привести к смещению выборки данных. Информация, полученная из реальной клинической практики, в определенной степени также может зависеть от географического региона. В частности, большинство исследований ТОФА в условиях

**Частота развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в программах клинической разработки ТОФА, на 100 пациенто-лет (95% ДИ)**

Показатель	ТОФА в дозе 5 мг два раза в день (n = 3066)	ТОФА в дозе 10 мг два раза в день (n = 3995)	ТОФА в целом (n = 7061)
Нежелательные явления	129,7 (124,7–134,9) (n = 2484)	130,7 (126,5–135,0) (n = 3633)	130,3 (127,0–133,6) (n = 6117)
Прекращение приема из-за развития нежелательных явлений	8,0 (7,4–8,7) (n = 664)	6,6 (6,2–7,0) (n = 970)	7,1 (6,8–7,5) (n = 1634)
Серьезные нежелательные явления	9,6 (8,9–10,3) (n = 717)	8,6 (8,1–9,1) (n = 1140)	9,0 (8,6–9,4) (n = 1857)
Летальность*	0,3 (0,2–0,5) (n = 29)	0,2 (0,1–0,3) (n = 30)	0,3 (0,2–0,3) (n = 59)

\* В течение 28 дней с момента приема последней дозы препарата.

реальной клинической практики проводилось в США, далее следуют Япония, Тайвань, Канада, Австралия и Швейцария [16–19]. Такие исследования могут быть более информативными и в плане новых факторов риска, которые не обнаружены в РКИ из-за низкой частоты или длительного отсроченного периода развития нежелательных явлений (НЯ) [20].

В настоящей статье представлены данные о профиле безопасности ТОФА у больных РА, полученные как в ходе программы клинических разработок (включая исследования фаз I, II, III/IV, LTE-исследования и комплексные анализы безопасности), так и в ходе реальной клинической практики.

### Общий профиль безопасности

Профиль безопасности ТОФА при РА был в основном охарактеризован в обширных РКИ, LTE-исследованиях (ORAL Sequel) и в недавно завершеном исследовании ORAL Surveillance фазы IV. В таблице представлены данные сводного обзора безопасности ТОФА [9].

Наиболее частыми НЯ были головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, диарея, ринофарингит, артериальная гипертензия и тошнота. Серьезные НЯ (СНЯ) включали инфекции нижних дыхательных путей (как правило, пневмонию) и мочевыводящего тракта, целлюлит, опоясывающий герпес (Herpes zoster – HZ), аппендицит и дивертикулит. Опоясывающий герпес и пневмония чаще всего становились поводом прекращения лечения. В исследовании, упоминавшемся выше [9], частота развития (Incidence Ratio – IR) СНЯ

составила 9,0 на 100 пациенто-лет. J. Wollenhaupt и соавт. (2019 г.) в LTE-исследовании, включавшем 4481 больного, установили, что 52% прекратили прием ТОФА, в том числе 24% из-за НЯ, 4% из-за неадекватного ответа на терапию. IR для НЯ, явившихся причиной прекращения лечения, составила 6,8 на 100 пациенто-лет [10].

A. Kivitz и соавт. (2018 г.) провели ретроспективный объединенный анализ безопасности ТОФА, применявшегося как в виде монотерапии, так и в комбинации со стандартными БПВП (сБПВП), в ходе исследований фазы III с участием 3881 пациента с РА. Показатели IR для СНЯ (6,2–6,7), прекращения лечения из-за НЯ (5,5–6,2) и тяжелых инфекций (1,6–1,7) были ниже на фоне монотерапии – 10,2–13,5, 10,8–11,0 и 3,4–3,6 на 100 пациенто-лет соответственно [21].

J. Curtis и соавт. (2018 г.) проанализировали параметры, связанные с прекращением лечения ТОФА. Оказалось, что больные, прекратившие терапию, имели большую продолжительность заболевания, чаще использовали ГКС, были курильщиками/бывшими курильщиками и выходцами из США и Канады [22]. Частота инфекций и смертей от всех причин оценивалась в клинических испытаниях, включавших 4789 пациентов, получавших ТОФА, в исследованиях фаз II и III и LTE (8460 пациенто-лет экспозиции). Факторами, повышавшими риск развития серьезных инфекций, признаны возраст 65 лет и старше (отношение рисков (Hazard Ratio – HR) 2,2 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,6–2,9), диабет (HR 2,0; 95% ДИ 1,4–2,9), суточная

доза ГКС 7,5 мг и более в преднизолоновом эквиваленте (HR 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9) и прием ТОФА в дозе 10 мг два раза в день (HR 1,4; 95% ДИ 1,1–1,8) [23]. При проведении другого ретроспективного анализа оценивали эффективность и безопасность ТОФА у пожилых и молодых пациентов с РА. Для этого использовали данные пяти исследований фазы III и двух ЛТЕ-исследований. Экспозиция ТОФА была меньшей у пациентов 65 лет и старше. Тем не менее эти больные имели более высокий риск развития СНЯ и прекращения лечения из-за НЯ, чем лица молодого возраста [24]. В исследование ORAL Surveillance фазы IV были включены пациенты с РА в возрасте  $\geq 50$  лет, имевшие по крайней мере один из следующих факторов сердечно-сосудистого риска: курение сигарет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ранняя ишемическая болезнь сердца в семейном анамнезе, ишемическая болезнь сердца в анамнезе пациента (включая процедуру реваскуляризации), аортокоронарное шунтирование, инфаркт миокарда, остановка сердца, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром и внесуставные проявления РА. Пациентам, получавшим ТОФА в дозе 10 мг два раза в день, пришлось снизить дозу вдвое из-за возрастания частоты осложнений, связанных с венозной тромбоземболией (ВТЭ) [12, 13]. В трехлетнем пострегистрационном (постмаркетинговом) исследовании с участием 102 214 пациентов, 34 223 из которых принимали ТОФА, зафиксировано 25 417 НЯ, 4352 СНЯ и 102 смерти. 83% НЯ рассматривались как несерьезные. Новых данных о безопасности по сравнению с ранее описанными выявлено не было [25]. J. Kremer и соавт. (2019 г.), используя данные регистра Corrona (США), сопоставили частоту НЯ среди пациентов с РА, начавших терапию ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки или ГИБП/сБПВП. Период наблюдения составил пять лет. У получавших ТОФА или ГИБП показатели развития неблагоприятных серьезных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE), серьезных инфекций и ВТЭ были аналогичными. Тем не менее ИР для НЗ

была выше у пациентов, начавших лечение с ТОФА [26]. Приведенные результаты согласуются с данными длительных клинических наблюдений. J. Pore и соавт. (2019 г.) проанализировали результаты применения ТОФА в реальной клинической практике за 2014–2017 гг. у 4276 канадских пациентов с РА. В течение указанного периода 1226 (33,3%) больных прекратили прием препарата, в основном из-за недостаточной эффективности (35,7%) и НЯ (26,9%). Доля пациентов, продолжавших лечение через один и два года, составила 62,7 и 49,6%. Ранее применявшие ГИБП прекращали прием ТОФА значимо чаще ( $p < 0,001$ ) [18]. В ходе многоцентрового наблюдательного исследования, выполненного российскими учеными, среди 101 больного, получавшего ТОФА по поводу РА, зарегистрирован 31 случай НЯ. Наличие возможной или вероятной их связи с исследуемым препаратом отмечено у 21 (20,8%) пациента. Все НЯ расценены как несерьезные [27].

### Серьезные инфекции

Согласно результатам ЛТЕ-исследования ORAL Sequel, ИР серьезных инфекций составила 2,4 на 100 пациенто-лет [10]. У пациентов, получавших ТОФА в дозе 10 мг два раза в сутки в составе комбинированной терапии, ИР всех серьезных инфекций была выше по сравнению с применявшими ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки – 3,0 и 1,9 на 100 пациенто-лет. В сводном обзоре по безопасности ИР серьезных инфекций составила 2,5 (95% ДИ 2,3–2,7) на 100 пациенто-лет, без учета НЗ – 2,3 (95% ДИ 2,1–2,5). Эти показатели при более длительном приеме ТОФА постепенно снижались. Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония, НЗ, инфекции мочевыводящих путей и целлюлит. В зависимости от исходного абсолютного количества лимфоцитов (АКЛ) показатели ИР серьезных инфекций были следующими:  $< 500$  клеток/ $\text{мм}^3$  – 7,1 (95% ДИ 2,6–15,5),  $\geq 500$  и  $< 1000$  клеток/ $\text{мм}^3$  – 2,9 (95% ДИ 2,5–3,5),  $\geq 1000$  и  $< 1500$  клеток/ $\text{мм}^3$  – 2,4 (95% ДИ 2,1–2,7),  $\geq 1500$  и  $< 2000$  клеток/ $\text{мм}^3$  – 2,3 (95% ДИ 2,0–2,8) на 100 пациенто-лет соот-

ветственно [9]. Повышенный риск серьезных инфекций у пациентов с АКЛ  $< 500$  клеток/ $\text{мм}^3$  подтвержден в исследовании R. van Vollenhoven и соавт. (2019 г.) [28], поэтому данный показатель следует контролировать исходно, то есть перед назначением препарата, и каждые три месяца при дальнейшем наблюдении. Каких-либо значимых ассоциаций субпопуляций лимфоцитов с частотой инфекционных осложнений не выявлено.

Установлена прямая зависимость возраста больных РА и частоты серьезных инфекций. J. Curtis и соавт. (2017 г.) изучили эффективность и безопасность ТОФА у пациентов с РА старше и моложе 65 лет на основе объединенных данных пяти исследований фазы III. Повышенный риск серьезных инфекций выявлен у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), получавших ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки, по сравнению с более молодыми больными [24]. Эти данные согласуются с данными, полученными S. Cohen и соавт. [23]. Среди больных РА старше 65 лет ИР летальных исходов от серьезных инфекций была выше при приеме ТОФА в дозе 5 мг (0,98–2,66 на 100 пациенто-лет) и 10 мг (1,23–4,20 на 100 пациенто-лет) по сравнению с использованием ингибитора ФНО- $\alpha$  (0,52–1,83 на 100 пациенто-лет) [29]. В исследовании K. Winthrop и соавт. (2021 г.) продемонстрировано значимое возрастание ИР серьезных инфекций у больных РА старше 65 лет, принимавших ТОФА в дозе 10 мг два раза в день, по сравнению с более молодыми пациентами – 11,3 и 2,0 на 100 пациенто-лет,  $p = 0,031$  [30].

В систематическом обзоре и метаанализе, выполненном V. Strand и соавт. (2015 г.), была сопоставлена ИР серьезных инфекций у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами РА при лечении ТОФА и различными ГИБП. Оценивались результаты 66 РКИ и 22 ЛТЕ-исследований. ИР серьезных инфекций при лечении ТОФА в дозах 5 и 10 мг два раза в день в РКИ составила 3,02 и 3,00 на 100 пациенто-лет, в ЛТЕ-исследованиях – 2,50 и 3,19. Данный показатель для ТОФА в дозе 5 и 10 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо составил 2,21 (95% ДИ 0,60–8,14)

и 2,02 (95% ДИ 0,56–7,28). Расчетные значения HR серьезных инфекций для абатацепта, ритуксимаба, тоцилизумаба и ингибитора ФНО- $\alpha$  составили 3,04 (95% ДИ 2,49–3,72), 3,72 (95% ДИ 2,99–4,62), 5,45 (95% ДИ 4,26–6,96) и 4,90 (95% ДИ 4,41–5,44) [31].

Данные исследований в условиях реальной клинической практики свидетельствуют, что IR серьезных инфекций в постмаркетинговом исследовании ТОФА составила 2,6 на 100 пациенто-лет [25]. В ходе японского трехлетнего наблюдательного исследования у пациентов с РА, получавших ТОФА, не выявлено новых рисков в отношении серьезных инфекций, пневмоцистной пневмонии, туберкулеза или НЗ [32]. В когортном исследовании с привлечением баз данных государственных (Medicare) и частных медицинских страховых компаний США, проведенном A. Pawar и соавт. (2020 г.), показано, что IR серьезных инфекций составила 3,1 (95% ДИ 3,0–3,2) на 100 пациенто-лет для больных РА, инициировавших терапию ТОФА. Скорректированное HR серьезных инфекций для ТОФА не имело значимых различий с АДА (1,06; 95% ДИ 0,9–1,3), цертолизумаба пэголом (1,02; 95% ДИ 0,8–1,3), голимумабом (1,2; 95% ДИ 0,9–1,6), тоцилизумабом (1,2; 95% ДИ 0,9–1,5), было меньшим по сравнению с инфликсимабом (0,81; 95% ДИ 0,7–1,0) и более высоким при сопоставлении с этанерцептом (1,4; 95% ДИ 1,2–1,7) и абатацептом (1,2; 95% ДИ 1,0–1,5). При этом средний возраст пациентов из программы Medicare составлял 72 года, а показатель встречаемости инфекций – 7,89 на 100 пациенто-лет [33].

### Опоясывающий герпес

По данным РКИ и LTE-исследований, риск НЗ повышался на фоне лечения ТОФА, а также другими ингибиторами JAK по сравнению с терапией ингибиторами ФНО- $\alpha$  [34]. При этом частота возникновения патологии не возрастала при длительном применении ТОФА. Следует отметить, что заболеваемость НЗ на фоне терапии ТОФА была выше в Азиатско-Тихоокеанском регионе, чем в Европе и США [35–37]. K. Winthrop и соавт. (2017 г.) попытались установить, вно-

сит ли сопутствующее лечение сБПВП или ГКС вклад в риск развития НЗ у пациентов с РА в долгосрочной перспективе с суммарной длительностью применения около 17 000 пациенто-лет. Оказалось, что риск развития НЗ у получавших сопутствующее лечение ГКС был выше, чем у применявших монотерапию ТОФА. Частота НЗ была в десять раз ниже при использовании ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки в виде монотерапии, чем при приеме в дозе 10 мг два раза в сутки в сочетании с сБПВП и ГКС. Среднее значение HR для ТОФА в дозе 10 мг два раза в сутки составило 4,1 (95% ДИ 3,3–5,2) и было выше такового для ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки (3,3; 95% ДИ 2,6–4,3). Применение одобренной схемы (5 мг два раза в сутки) и отказ, по возможности, от сопутствующей терапии при контроле активности заболевания представляются возможными путями снижения указанного риска. Нежелательные явления, связанные с НЗ, в основном рассматривались как несерьезные и купировались противовирусными средствами [34].

Данные, полученные из баз медицинских страховых компаний США (MarketScan и Medicare) за 2011–2016 гг., подтвердили повышенный риск НЗ при комбинации ТОФА с ГКС, но не с МТ [38]. Применение ГКС ассоциировалось с двукратным увеличением частоты НЗ. Пожилой возраст и женский пол были наиболее значимыми факторами риска. J. Curtis и соавт. (2016 г.) сравнили риск развития НЗ и инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (Herpes simplex virus – HSV), на фоне терапии ТОФА и ГИБП (ингибиторы ФНО- $\alpha$ , абатацепт, ритуксимаб и тоцилизумаб), используя базы данных медицинского страхования в США за 2010–2014 гг. Для оценки использовали данные 2526 пациентов, которые начинали лечение этими препаратами и не имели в анамнезе НЗ или НВС. Установлено, что риск развития НЗ был вдвое больше при использовании ТОФА, чем при применении ГИБП. Общая частота НЗ, связанного с ТОФА, была несколько выше, чем в программе клинической разработки препарата, – 3,87 на 100 пациенто-лет. После корректировки многофакторной модели по таким

признакам, как возраст, применение ГКС и сопутствующие заболевания, риск НЗ при приеме ТОФА значимо возрос по сравнению с использованием абатацепта. Для остальных ГИБП риск был сопоставим между ними и абатацептом [39].

### Оппортунистические инфекции и туберкулез

Оппортунистические инфекции, ассоциированные с ТОФА, включают микобактериальные и грибковые инфекции, мультидермальный НЗ и вирусные инфекции, обусловленные иммуносупрессией. У пациентов с РА риск развития оппортунистических инфекций повышен, особенно в азиатских регионах. При анализе данных РКИ фаз II и III и LTE-исследований, включавших 5671 пациента из 48 стран с экспозицией препарата 12 664 пациенто-лет, выявлено 60 случаев развития оппортунистических инфекций. Необходимо подчеркнуть, что во всех случаях пациенты получали ТОФА.

Туберкулез диагностирован в 26 случаях, чаще (80%) в странах с высокой заболеваемостью данной оппортунистической инфекцией. В исследованиях фазы III у 263 пациентов с диагнозом «латентная туберкулезная инфекция», одновременно получавших изониазид и ТОФА, активный туберкулез не наблюдали ни в одном из случаев [40]. В исследовании на мышах BALB/c, проведенном Y. Chen и соавт. (2017 г.), продемонстрировано возрастание восприимчивости к *Candida albicans* и, следовательно, к локальным и системным формам этой оппортунистической инфекции при длительном лечении ТОФА [41]. R. Vollenhoven и соавт. (2019 г.) установили, что частота оппортунистических инфекций, например НЗ, имеет тенденцию к увеличению при снижении абсолютного количества лимфоцитов, однако небольшое количество случаев не позволило сделать однозначных выводов [28].

### Гепатит

В рамках РКИ влияние ТОФА на реактивацию хронических вирусных гепатитов В и С определить не удалось, поскольку пациентов с РА и упомянутыми оппортунистически-

ми инфекциями в исследования не включали.

В условиях реальной практики Y.M. Chen и соавт. (2019 г.) сопоставили показатели репликации вируса гепатита С у 32 пациентов с РА, получавших тоцилизумаб, абатацепт и ТОФА. Авторы пришли к выводу, что ингибиторы JAK не оказывали влияния на репликацию вируса гепатита С. Таким образом, применение ТОФА может быть безопасным у указанных пациентов [42]. Эти же ученые в 2018 г. ретроспективно оценили риск реактивации вируса гепатита В (Hepatitis B Virus – HBV) в когорте 116 тайваньских пациентов с РА, получавших ТОФА. У шести (5%) из них была хроническая, у 75 (65%) – разрешившаяся HBV-инфекция. У двух HBsAg-положительных пациентов, получавших профилактическое лечение антивирусными препаратами, на фоне приема ТОФА признаков HBV-реактивации не наблюдалось. Среди четырех HBsAg-положительных пациентов, не применявших антивирусные препараты, в двух случаях зарегистрирована HBV-реактивация (через 6 и 12 месяцев терапии ТОФА). Оба пациента принимали ГКС (5 и 10 мг преднизолона в день соответственно). Среди больных с разрешившейся инфекцией (HBsAg+/анти-HBc-) HBV-реактивации не отмечено [43]. Установлено, что для пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией терапия ТОФА представляется безопасной [44].

### **Злокачественные новообразования**

По результатам РКИ и LTE-исследований, риск злокачественных новообразований у пациентов с РА, получавших ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки, аналогичен таковому у лиц, применявших сБПВП и ГИБП. Показано, что частота злокачественных новообразований не увеличивалась с длительностью применения ТОФА и риск развития онкопатологии был аналогичен таковому в популяции больных РА [45]. Согласно данному, полному из интегрированного обзора по безопасности, за 9,5-летний период наблюдения злокачественные новообразования (исключая немеланомный рак кожи –

НМРК) выявлены у 177 (2,5%) пациентов, НМРК – у 129 (1,8%), лимфома – у 12 (0,2%) [9].

В маркетинговом исследовании, проведенном N. Tamura и соавт. (2018 г.), доказано, что частота злокачественных новообразований и связанных с ними летальных исходов аналогична таковой в РКИ. Из 3929 пациентов, получавших ТОФА, у 25 в течение первых шести месяцев лечения развились злокачественные новообразования (включая 12 случаев, связанных с лечением), что явилось второй по частоте причиной летальных исходов (5 из 21) [46]. В рамках анализа данных регистра Sorrona была сопоставлена пятилетняя частота НЯ, представляющих особый интерес, включая злокачественные новообразования, среди пациентов, принимавших ТОФА или ГИБП. Скорректированное значение HR составило 1,04 (95% ДИ 0,7–1,6) для онкопатологии, исключая НМРК, и 1,0 (95% ДИ 0,7–1,5) для НМРК [47]. Согласно результатам трехлетнего пострегистрационного исследования, IR злокачественных новообразований, определяемая с шестимесячными интервалами, варьировалась от 0,14 до 0,69 на 100 пациенто-лет с общим показателем 0,45 на 100 пациенто-лет. Последний был наиболее высоким после первого года исследования (0,69), затем наблюдалось его снижение [25].

### **Перфорация органов желудочно-кишечного тракта**

В LTE-исследовании ORAL Sequel [10] с длительностью наблюдения до 9,5 года сообщено о 22 случаях перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Перфорации локализовались в толстой кишке (13 случаев), гастродуоденальной области (три), анусе и прямой кишке (два), тонкой кишке (один) и других отделах ЖКТ (три случая). Все пациенты получали сопутствующее лечение НПВП или ГКС, то есть препаратами, потенциально ассоциированными с развитием перфорации органов ЖКТ. По данным интегрированного обзора по безопасности, перфорация наблюдалась у 28 (0,4%) пациентов, получавших ТОФА [9].

F. Xie и соавт. (2016 г.) проанализировали частоту перфорации

у пациентов с РА, получавших различную терапию в реальной практике. IR для ТОФА составила 1,29 на 1000 пациенто-лет, тоцилизумаба – 1,55, абатацепта – 1,10, ритуксимаба – 0,73, ингибитора ФНО-α – 0,84. Риск перфорации нижних отделов ЖКТ оставался высоким после поправки на возраст, пол, прием НПВП и ГКС, наличие язвенной болезни и других поражений пищеварительного тракта. Основными предикторами поражения нижних отделов ЖКТ были пожилой возраст (HR 1,16 на каждые пять лет; 95% ДИ 1,10–1,22), дивертикулит/другие заболевания ЖКТ (HR 3,25; 95% ДИ 1,62–6,51) и прием преднизолона > 7,5 мг/сут (HR 2,24; 95% ДИ 1,36–3,70) [48]. При анализе данных регистра Sorrona стандартизованные по возрасту и полу показатели IR перфорации ЖКТ у пациентов, получавших ТОФА, ГИБП и сБПВП, не различались – 0,05, 0,05 и 0,04 на 100 пациенто-лет [49].

### **Интерстициальное поражение легких**

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) – важное внесуставное проявление РА. В ходе объединенного ретроспективного анализа данных программы клинических разработок показатели IR для ИПЛ при применении обеих доз ТОФА составили 0,18 на 100 пациенто-лет и в целом оставались стабильными с течением времени. В результате мультипараметрического регрессионного анализа Кокса определены значимые факторы риска ИПЛ, такие как возраст 65 лет и старше (HR 2,43; 95% ДИ 1,13–5,21), курение (HR 2,89; 95% ДИ 1,33–6,26) и активность заболевания по DAS 28-СОЭ (HR 1,30; 95% ДИ 1,04–1,61) [50]. В реальной клинической практике общая частота ИПЛ среди больных РА составила 4,8 на 1000 пациенто-лет. Она варьировалась от 3,1 для ТОФА до 8,4 для инфликсимаба в программе Medicare и от 0,6 для цертолизумаба до 3,9 для инфликсимаба в MarketScan [51]. S. Sendo и соавт. (2019 г.) в экспериментальном исследовании на мышах SKG установили, что ТОФА увеличивает количество миелоидных супрессорных клеток и снижает прогрессирование ИПЛ при сопоставлении с контролем [52]. Это



потенциальное преимущество препарата в отношении ИПЛ планируется изучить в 48-недельном исследовании PULMORA фазы IV по оценке влияния ТОФА по сравнению с МТ на интерстициальные легочные поражения [53].

### **Сердечно-сосудистые нежелательные явления**

В интегрированном обзоре по безопасности за 9,5-летний период показано, что МАСЕ зарегистрированы у 85 (1,3%) пациентов (IR 0,4; 95% ДИ 0,3–0,5) на 100 пациенто-лет [9]. С. Charles-Schoeman и соавт. (2019 г.) оценили риск МАСЕ у пациентов с РА при лечении ТОФА, используя объединенные данные шести исследований фазы III и двух LTE-исследований в течение семи лет. IR для МАСЕ составила 0,4 на 100 пациенто-лет. Согласно данным мультивариантного анализа, возраст, артериальная гипертензия и соотношение содержания общего холестерина к содержанию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) значимо связаны с риском развития МАСЕ [54]. После 24 недель лечения повышение ЛПВП и снижение соотношения общего холестерина к ЛПВП ассоциировались со снижением риска МАСЕ. Установлено, что аторвастатин может снижать повышенный уровень липидов, наблюдающийся при применении ТОФА, без уменьшения его эффективности при РА [55]. В систематическом обзоре М. Nurmohamed и соавт. (2018 г.) показано, что применение ГИБП и ТОФА не влекло за собой увеличения числа МАСЕ [56]. W. Xie и соавт. (2019 г.) проанализировали данные 26 РКИ, включивших 11 799 пациентов с РА, и продемонстрировали отсутствие значимой связи между ТОФА и риском развития МАСЕ (отношение шансов 1,0; 95% ДИ 0,6–1,8) [57]. А. Souto и соавт. (2015 г.) в систематическом обзоре и метаанализе РКИ отметили, что среднее повышение уровней липопротеинов высокой и низкой плотности было больше у пациентов с РА, получавших ТОФА, чем у применявших ГИБП [58]. В ходе трехлетнего пострегистрационного исследования показано снижение частоты МАСЕ с 1,6 до 0,3 на 100 пациенто-лет на заключительном шестимесячном этапе.

Наиболее частыми событиями были инфаркт миокарда (29 случаев), сердечная недостаточность/застойная сердечная недостаточность (21), нарушение ритма (19), фибрилляция предсердий (17), остановка сердца (пять), ишемическая болезнь сердца (четыре), перикардиальный выпот (четыре) и тахикардия (три случая) [25]. Данные проспективного наблюдательного пятилетнего исследования продемонстрировали, что у 1544 пациентов, начавших лечение ТОФА, и 7083 больных, получавших ГИБП, IR для МАСЕ была одинаковой – 0,6 на 100 пациенто-лет [26]. К. Kume и соавт. (2017 г.) в проспективном когортном исследовании по оценке толщины комплекса «интима – медиа» сонной артерии выявили тенденцию к возможному положительному влиянию ТОФА на атеросклероз у пациентов с активным РА (несмотря на повышение уровня холестерина в сыворотке) [59].

### **Венозные тромбозы: тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии**

Данные интегрированного обзора по безопасности за 9,5-летний период свидетельствуют, что тромбоз глубоких вен (ТГВ) развился у 36 (0,5%) пациентов, а тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) – у 28 (0,4%) [9]. Р. Mease и соавт. (2020 г.) проанализировали данные РКИ и LTE-исследований, включивших 12 410 пациентов, получавших ТОФА в рамках программ развития (РА – у 7964 больных, псориаз – у 3663, псориатический артрит – у 783), и сообщили, что частота ВТЭ и артериальной тромбозии была выше у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска или факторами риска развития ВТЭ [60]. В то же время в LTE-исследованиях с участием пациентов всех возрастов связь между приемом ТОФА (5 мг два раза в сутки) и ВТЭ, включая ТГВ и ТЭЛА, не обнаружена [54]. В ходе проведения исследования ORAL Surveillance фазы IV комитет по безопасности Европейского медицинского агентства сообщил о 17 случаях легочных эмболий из расчета на 3123 пациенто-лет приема ТОФА в дозе 10 мг дважды в сутки,

девяти случаях из расчета на 3317 пациенто-лет приема ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки и трех случаях из расчета на 3319 пациенто-лет применения препаратов сравнения – ингибиторов ФНО-α. Таким образом, ТОФА следует с осторожностью назначать пациентам с известными факторами риска ВТЭ, например с сердечной недостаточностью, онкопатологией или любым наследственным нарушением свертываемости крови [61, 62]. Согласно результатам анализа данных регистра Soropa, включившего больных с исходными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, показатели были аналогичны показателям у соответствующих пациентов в программе разработки ТОФА [22]. В ретроспективном исследовании с использованием базы данных MarketScan была показана сопоставимость показателей частоты ВТЭ для ТОФА и АДА – 1,3 и 0,83 на 100 пациенто-лет. При этом риск развития ВТЭ для ТОФА по сравнению с АДА составил 1,07 (95% ДИ 0,5–2,1) [63]. В целом ТОФА следует применять с осторожностью у пациентов с известными факторами риска развития ВТЭ независимо от показаний и дозы.

### **Летальность**

Среди пациентов, получавших ТОФА в РКИ и LTE-исследованиях, общий уровень летальности от всех причин составил 0,3 и 0,5 на 100 пациенто-лет [10, 23]. Частота инфекционных осложнений, окончившихся смертельным исходом в течение 28 дней лечения, составила 0,18 на 100 пациенто-лет для ТОФА в дозе 5 мг два раза в день, 0,22 на 100 пациенто-лет для ТОФА в дозе 10 мг два раза в день и 0,06 на 100 пациенто-лет для ингибитора ФНО-α [30]. Согласно данным канадской реальной клинической практики, при трехлетнем применении ТОФА летальность составила 2,2% [18]. В трехлетнем пострегистрационном исследовании S. Cohen и соавт. (2018 г.) частота летальных исходов достигла 0,3 на 100 пациенто-лет. Причинами смерти были инфекции (15 случаев), сердечно-сосудистые осложнения (восемь), инсульт (четыре), ТЭЛА (два), ИПЛ (два), демиелинизирующее заболевание нервной системы,

синдром Стивенса – Джонсона и хирургические осложнения (по одному случаю) [25].

### Заключение

Тофацитиниб продемонстрировал стабильный профиль безопасности в течение 9,5-летнего применения в РКИ и ЛТЕ-исследованиях. Данные реальной клинической практики (с ноября 2012 г.) в отношении более 100 тыс. пациентов не подтвердили каких-либо новых проблем, связанных с безопасностью ТОФА, по сравнению

с ранее выявленными в программе клинических разработок. В целом профиль безопасности ТОФА соответствует таковому ГИБП.

Повышенный риск НЗ, по-видимому, является класс-эффектом ингибиторов JAK.

С целью дополнения представленной информации и уточнения значимости потенциальных рисков, связанных с применением ингибиторов JAK в широкой клинической практике, необходимо проведение дальнейших исследований.

У пожилых пациентов с РА перед назначением ТОФА следует принимать во внимание наличие дополнительных факторов риска (включая возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики, сопутствующие заболевания, полипрагмазию и возможность соблюдения режима лечения), а также проводить оценку риска для минимизации негативных результатов терапии. ☺

Статья подготовлена при участии компании «Пфайзер».

### Литература

1. Fleischmann R., Kremer J., Cush J. et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 6. P. 495–507.
2. Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 6. P. 508–519.
3. Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C. et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9865. P. 451–460.
4. Kremer J., Li Z.G., Hall S. et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159. № 4. P. 253–261.
5. Lee E.B., Fleischmann R., Hall S. et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 25. P. 2377–2386.
6. Fleischmann R., Mysler E., Hall S. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial // *Lancet.* 2017. Vol. 390. № 10093. P. 457–468.
7. Van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R. et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65. № 3. P. 559–570.
8. Fleischmann R., Wollenhaupt J., Takiya L. et al. Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies // *RMD Open.* 2017. Vol. 3. № 2. P. e000491.
9. Cohen S.B., Tanaka Y., Mariette X. et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme // *RMD Open.* 2020. Vol. 6. № 3. P. e001395.
10. Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R. et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study // *Arthritis Res. Ther.* 2019. Vol. 21. № 1. P. 89.
11. Pfizer announces modification to ongoing tofacitinib FDA post-marketing requirement study in patients with rheumatoid arthritis // <https://investors.pfizer.com/investor-news/press-release-details/2019/Pfizer-Announces-Modification-to-Ongoing-Tofacitinib-FDA-Post-Marketing-Requirement-Study-in-Patients-with-Rheumatoid-Arthritis/default.aspx>.
12. European Medicines Agency. Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots. EMA, 2019 // <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>.
13. Safety study of tofacitinib versus tumor necrosis factor (TNF) inhibitor in subjects with rheumatoid arthritis // <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467?term=A3921133&draw=2&rank=1>.
14. Ruderman E.M. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs // *Rheumatology (Oxford).* 2012. Vol. 51. Suppl. 6. P. vi37–vi43.
15. Vashisht P., Sayles H., Cannella A.C. et al. Generalizability of patients with rheumatoid arthritis in biologic agent clinical trials // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2016. Vol. 68. № 10. P. 1478–1488.
16. Caporali R., Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019. Vol. 37. № 3. P. 485–495.
17. Pope J., Bessette L., Jones N. et al. Experience with tofacitinib in Canada: patient characteristics and treatment patterns in rheumatoid arthritis over 3 years // *Rheumatology (Oxford).* 2020. Vol. 59. № 3. P. 568–574.
18. Mueller R.B., Hasler C., Popp F. et al. Effectiveness, tolerability, and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen and Aarau cohorts // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. № 10. P. 1548.

19. Bird P., Littlejohn G., Butcher B. et al. Evaluation of effectiveness and usage patterns of tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis in Australia: an analysis from the OPAL-QUMI real world dataset // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. Suppl. 2. P. 740–741.
20. Curtis J.R., Zhang R., Krishnaswami S. et al. Use of a risk characterisation approach to contextualise the safety profile of new rheumatoid arthritis treatments: a case study using tofacitinib // *Clin. Rheumatol.* 2017. Vol. 36. № 3. P. 683–688.
21. Kivitz A.J., Cohen S., Keystone E. et al. A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a phase 3 rheumatoid arthritis population // *Semin. Arthritis Rheum.* 2018. Vol. 48. № 3. P. 406–415.
22. Curtis J.R., Wollenhaupt J., Chatzidionysiou K. et al. Patient characteristics associated with discontinuation of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies up to 9.5 years // *Arthritis Rheumatol.* 2018. Vol. 70. Suppl. 9. P. 1519.
23. Cohen S., Radominski S.C., Gomez-Reino J.J. et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66. № 11. P. 2924–2937.
24. Curtis J.R., Schulze-Koops H., Takiya L. et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017. Vol. 35. № 3. P. 390–400.
25. Cohen S., Curtis J.R., DeMasi R. et al. Worldwide, 3-year, post-marketing surveillance experience with tofacitinib in rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Ther.* 2018. Vol. 5. № 1. P. 283–291.
26. Kremer J., Bingham C., Cappelli L. et al. Post-approval comparative safety study of tofacitinib and biologic DMARDs: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. Suppl. 2. P. 82–83.
27. Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р. и др. Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования) // *Современная ревматология.* 2016. Т. 10. № 3. С. 52–61.
28. Van Vollenhoven R., Lee E.B., Strengholt S. et al. Evaluation of the short-, mid-, and long-term effects of tofacitinib on lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71. № 5. P. 685–695.
29. European Medicines Agency. Assessment report. Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No726/2004 resulting from pharmacovigilance data. INN/active substance: tofacitinib // [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/xeljanz-h-20-1485-c-4214-0017-assessment-report-article-20\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/xeljanz-h-20-1485-c-4214-0017-assessment-report-article-20_en.pdf).
30. Winthrop K.L., Citera G., Gold D. et al. Age-based (<65 vs ≥65 years) incidence of infections and serious infections with tofacitinib versus biological DMARDs in rheumatoid arthritis clinical trials and the US Corrona RA registry // *Ann. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 80. № 1. P. 134–136.
31. Strand V., Ahadiet S., French J. et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials // *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17. ID 362.
32. Tamura N., Kuwana M., Atsumi T. et al. Infection events in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: interim all-case post-marketing surveillance // *Arthritis Rheumatol.* 2018a. Vol. 70. Suppl. 9. P. 1516.
33. Pawar A., Desai R.J., Gautam N., Kim S.C. Risk of admission to hospital for serious infection after initiating tofacitinib versus biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study // *Lancet Rheumatol.* 2020. Vol. 2. P. 84–98.
34. Winthrop K.L., Curtis J.R., Lindsey S. et al. Herpes Zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. № 10. P. 1960–1968.
35. Chen L.K., Arai H., Chen L.Y. et al. Looking back to move forward: a twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific region // *BMC Infect. Dis.* 2017. Vol. 17. № 1. P. 213.
36. Kim Y.J., Lee C.N., Lim C.Y. et al. Population-based study of the epidemiology of herpes zoster in Korea // *J. Korean Med. Sci.* 2014. Vol. 29. № 12. P. 1706–1710.
37. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. № 6. P. e004833.
38. Curtis J.R., Xie F., Yang S. et al. Risk for Herpes zoster in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2019. Vol. 71. № 9. P. 1249–1254.
39. Curtis J.R., Xie F., Yun H. et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 10. P. 1843–1847.
40. Winthrop K.L., Park S.H., Gul A. et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 6. P. 1133–1138.
41. Chen Y., Gong F.Y., Li Z.J. et al. A study on the risk of fungal infection with tofacitinib (CP-690550), a novel oral agent for rheumatoid arthritis // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 6779.
42. Chen Y.M., Huang W.N., Liao T.L. et al. Comparisons of hepatitis C viral replication in patients with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab, abatacept and tofacitinib therapy // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. № 6. P. 849–850.
43. Chen Y.M., Huang W.N., Wu Y.D. et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. № 5. P. 780–782.
44. Serling-Boyd N., Mohareb A.M., Kim A.Y. et al. The use of tocilizumab and tofacitinib in patients with resolved hepatitis B infection: a case series // *Ann. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 80. № 2. P. 274–276.
45. Sivaraman P., Cohen S.B. Malnagancy and janus kinase inhibition // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017. Vol. 43. № 1. P. 79–93.

46. Tamura N., Kuwana M., Atsumi T. et al. Malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: interim analysis of all-case post-marketing surveillance // *Arthritis Rheumatol.* 2018b. Vol. 70. Suppl. 9. P. 1515.
47. Kremer J., Bingham C., Cappelli L. et al. Comparison of malignancy and mortality rates between tofacitinib and biologic DMARDs in clinical practice: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71. Suppl. 10. P. 2874.
48. Xie F., Yun H., Bernatsky S., Curtis J.R. Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments // *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68. № 11. P. 2612–2617.
49. Kremer J., Cappelli L.C., Etzel C.J. et al. Real-world data from a post-approval safety surveillance study of tofacitinib vs biologic DMARDs and conventional synthetic DMARDs: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry // *Arthritis Rheumatol.* 2018. Vol. 70. Suppl. 9. P. 1542.
50. Citera G., Mysler E., Madariaga H. et al. Incidence rates of interstitial lung disease events in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients: post hoc analysis from 21 clinical trials // *J. Clin. Rheumatol.* 2020.
51. Xie F., Annapureddy N., Chen L. et al. Rheumatoid arthritis and the risk for interstitial lung disease: a comparison of risk associated with biologic and conventional DMARDs // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. Suppl. 10. P. 137.
52. Sendo S., Saegusa J., Yamada H. et al. Tofacitinib facilitates the expansion of myeloid-derived suppressor cells and ameliorates interstitial lung disease in SKG mice // *Arthritis Res. Ther.* 2019. Vol. 21. № 1. P. 184.
53. Effects of tofacitinib vs methotrexate on rheumatoid arthritis interstitial lung disease (PULMORA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311567 // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311567>.
54. Charles-Schoeman C., DeMasi R., Valdez H. et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events in phase III and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71. № 9. P. 1450–1459.
55. McInnes I.B., Kim H.Y., Lee S.H. et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 1. P. 124–131.
56. Nurmohamed M., Choy E., Lula S. et al. The impact of biologics and tofacitinib on cardiovascular risk factors and outcomes in patients with rheumatic disease: a systematic literature review // *Drug Saf.* 2018. Vol. 41. № 5. P. 473–488.
57. Xie W., Huang Y., Xiao S. et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. № 8. P. 1048–1054.
58. Souto A., Salgado E., Maneiro J.R. et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67. № 1. P. 117–127.
59. Kume K., Amano K., Yamada S. et al. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study // *Rheumatol. Int.* 2017. Vol. 37. № 12. P. 2079–2085.
60. Mease P., Charles-Schoeman C., Cohen S. et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 11. P. 1400–1413.
61. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots EMA/608520/2019 // [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirmsxeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-bloodclots\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirmsxeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-bloodclots_en.pdf).
62. Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose of Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis EMA/180287/2019 // [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/increased-risk-blood-clots-lungsdeath-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoidarthritis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/increased-risk-blood-clots-lungsdeath-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoidarthritis_en.pdf).
63. Yun H., Xie F., Chen L., Curtis J.R. Risk of venous thrombotic events in rheumatoid arthritis patients initiating tofacitinib or adalimumab // *Arthritis Rheumatol.* 2018. Vol. 70. Suppl. 9. P. 224.

### Safety Profile of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: from Clinical Trials to Real Practice

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyova, PhD, G.M. Tarasova, PhD, M.M. Baranova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

*Tofacitinib is a type 1–3 janus kinase inhibitor (JAK). It acts at the intracellular level by inhibiting phosphorylation and activation of the JAK–STAT signaling pathway and thereby reducing the production of pro-inflammatory cytokines. During the execution of the tofacitinib clinical development program for patients with rheumatoid arthritis, a number of randomized controlled and long-term ongoing studies were performed. However, it is not always possible to obtain reliable evidence of the drug's safety in randomized controlled trials. Studies performed in real clinical practice can be more informative.*

*The article presents data on the safety profile of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis, obtained during the clinical development program, as well as in real clinical practice.*

**Key words:** tofacitinib, safety, adverse events, randomized clinical trials, real clinical practice







# Достижения и перспективы применения малых молекул в терапии ревматоидного артрита

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

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

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б. Достижения и перспективы применения малых молекул в терапии ревматоидного артрита // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 7. С. 24–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-7-24-31

*Несмотря на успехи в лечении ревматоидного артрита, связанные с применением генно-инженерных биологических препаратов, около 36% пациентов не отвечают на него или не достигают ожидаемого эффекта. Новым направлением в терапии ревматоидного артрита является применение химических молекул массой менее 1 кДа, известных как малые молекулы, которые ингибируют работу внутриклеточных сигнальных систем. К таковым относятся ингибиторы янус-киназ. В статье рассмотрены перспективы применения ингибиторов янус-киназ при ревматоидном артрите.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, таргетная терапия, ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб, генно-инженерная биологическая терапия

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное заболевание суставов, характеризующееся эрозивным симметричным полиартритом в сочетании с системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов. Распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5–2,0%, у женщин 65 лет – около 5,0%. Соотношение женщин и мужчин с РА – 2–3:1.

Патологией страдают лица разных возрастных групп – от детей до пожилых. Однако пик заболеваемости приходится на возраст от 40 до 55 лет.

Установлено, что в 70% случаев эрозивно-деструктивные изменения в суставах появляются в течение первых трех – шести месяцев от дебюта ревматоидного артрита, что определяет неблагоприятный прогноз его течения [1].

Современная стратегия лечения РА базируется на ранней диагностике, в так называемое окно возможности. Это позволяет как можно раньше инициировать активную терапию, целью которой является максимально быстрое достижение ремиссии (концепция лечения до достижения цели). Данная концепция сформулирована экспертами Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) в 2010 г., в 2016 г. она была дополнена с учетом новых научных достижений и клинического опыта [2–4]. Для достижения целей лечения показаны традиционные базисные болезнь-модифицирующие препараты, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и биосимиляры, а также таргетные синтетические препараты, такие как ингибиторы янус-киназ (Janus Kinases – JAKs).

К ГИБП, официально зарегистрированным в России для лечения РА, относятся ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голimumаб и цертолизумаба пэгол, ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ-6) тоцилизумаб, анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, а также блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт [3]. Показанием для назначения ГИБП является сохранение средней и высокой активности иммуновоспалительного процесса в течение шести месяцев, несмотря на терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Биологические агенты предотвращают структурные повреждения суставов, значительно увеличивают трудоспособность и качество жизни пациентов с РА [5, 6].

Несмотря на значимый эффект ГИБП при РА, около 36% пациентов не отвечают на лечение или не достигают его целей. Феномен ускользания эффекта (в первую очередь моноклональных антител) [5] связан с развитием вторичной резистентности вследствие выработки антител против препарата [6, 7]. Кроме того, ГИБП вводятся парентерально (подкожно или внутривенно), что ассоциируется с риском развития постинфузионных реакций, а также удорожанием и усложнением лечения.

В связи со сказанным определенные надежды связаны с использованием химических молекул мас-



сой менее 1 кДа для перорального приема. Механизм их действия направлен на ингибирование внутриклеточных сигнальных путей [8]. Внутриклеточный сигнальный путь опосредует ответ клетки на стимулы окружающей среды за счет проведения и усиления сигналов, инициированных при связывании лигандов с рецепторами клеточной мембраны. Блокирование сигнальной сети может приводить к значимому снижению продукции цитокинов и других медиаторов воспаления.

Среди указанных терапевтических агентов особое место занимают ингибиторы JAKs. Своё название киназы получили в честь римского бога Януса двуликого, так как содержат два киназных домена. Однако только С-терминальный проявляет тирозинкиназную активность.

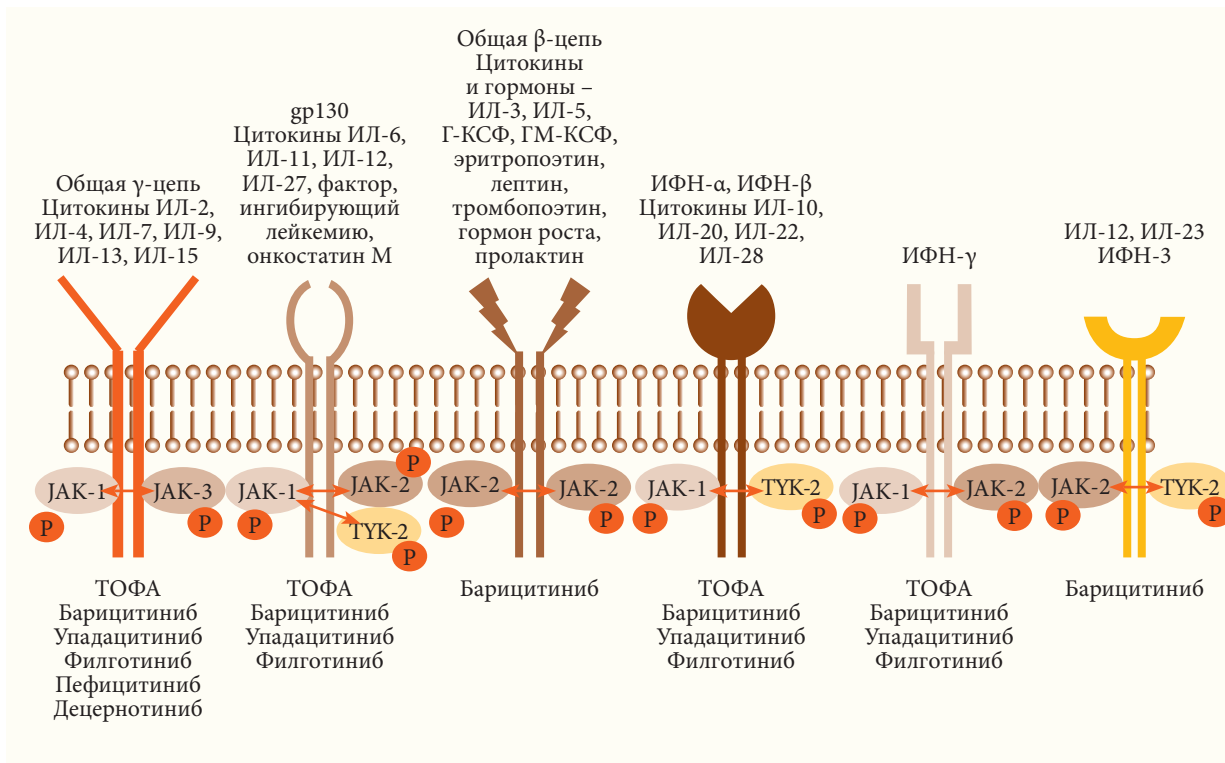
Кроме этого, янус-киназы ассоциированы с рецепторами таких цитокинов, как ИЛ-6 и ИЛ-12, интерферон 1 (ИФН-1). Ряд цитокинов

воздействует на различные типы клеток, вовлеченных в патогенез РА: происходящих из моноцитов (макрофаги, дендритные клетки, остеокласты) и из мезенхимы (остеобласты, хондроциты, синовиоциты). В связи с этим одновременное ингибирование JAK-1 и JAK-3 (в меньшей степени JAK-2 и тирозинкиназы 2 (Tyrosine Kinase 2 – ТУК-2)) при применении ингибиторов JAKs приводит к противовоспалительному и антидепрессивному эффектам [9]. Оказалось, что семейство янус-киназ (JAK-1, JAK-2, JAK-3 и ТУК-2), а также семейство белков-преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (Signal Transducer and Activator of Transcription – STAT) играют ключевую роль в цитокин-опосредованном преобразовании внутриклеточных сигналов (рисунок) [9].

Киназы JAK-1, JAK-2 и ТУК-2 экспрессируются всеми клеточными структурами организма, в то время как JAK-3 – преимущественно ге-

матопоэтическими клетками, и регулируют их развитие и активацию. Взаимодействие с определенными лигандами способствует аутофосфорилированию JAKs с активацией фосфорилированию каскада белков (семейство STAT, фосфатидилинозитол-3-киназа, митоген-активируемая протеинкиназа (Mitogen-Activated Protein Kinase – MAPK)), которые передают сигналы, направленные на активацию пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников к ядру.

Функция JAKs заключается в передаче сигналов от ряда биологически активных молекул (интерферонов, эритропоэтинов и цитокинов, в частности ИЛ-6) и обеспечении ответа на эти сигналы клеток-мишеней [10–12]. Избирательное воздействие на внутриклеточные мишени сближает ингибиторы янус-киназ с ГИБП. Однако в отличие от последних ингибиторы янус-киназ не являются белками (моноклональными антителами или



Примечание. Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

*Цитокиновая сигнализация, зависящая от различных изоформ JAKs, и их ингибиторы*



циркулирующими рецепторами). Как было отмечено ранее, они представляют собой низкомолекулярные вещества, так же как стандартные БПВП, например метотрексат (МТ) или лефлуномид, поэтому их относят к таргетным БПВП. Благодаря низкомолекулярному строению ингибиторы JAKs не обладают иммуногенностью, то есть не вызывают образование нейтрализующих антител, которые могут снижать их эффективность [13].

### Ингибиторы янус-киназ

В настоящее время прошли регистрацию и используются в клинической практике четыре ингибитора JAKs [14]:

- ✓ руксолитиниб (Джакави) – ингибитор JAK-1 и JAK-2 для лечения пациентов с первичным миелофиброзом, эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией;
- ✓ тофацитиниб (ТОФА) (Яквинус) – ингибитор JAK-1 и JAK-3, в меньшей степени JAK-2, для лечения РА и псориатического артрита, а также язвенного колита;
- ✓ барицитиниб – ингибитор JAK-1 и JAK-2 для терапии РА;
- ✓ упадацитиниб – селективный ингибитор JAK-1 для лечения больных РА, псориатическим артритом, спондилоартритами и аксиальным спондилитом.

Тофацитиниб – низкомолекулярное соединение, обратимый конкурент аденозинтрифосфат-связывающего домена янус-киназы, структурный аналог аденозинтрифосфата. Как было отмечено ранее, ТОФА в большей степени ингибирует JAK-1, JAK-3 и в меньшей степени JAK-2, обладает ограниченной аффинностью с TYK-2 [5], что прерывает JAK-STAT-сигнальный путь и, следовательно, предотвращает реализацию биологических эффектов ряда цитокинов. Ингибирование JAK-1 и JAK-3 блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих  $\gamma$ -цепи, в отношении цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа. К таковым, в частности, относятся ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21. Кроме того, ингибирование JAK-1 ослабляет

передачу сигнала других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ . Необходимо отметить, что ТОФА – первый ингибитор JAK, включенный в международные и российские клинические рекомендации по лечению РА. Его следует назначать при недостаточной эффективности терапии БПВП, в первую очередь МТ [15]. Барицитиниб преимущественно блокирует JAK-1 и JAK-2, а упадацитиниб – JAK-1. В отличие от ТОФА данные препараты метаболизируются в почках без участия цитохрома P450 [16–18].

В настоящее время накоплен большой опыт лечения пациентов с РА ТОФА и барицитинибом. В отношении применения упадацитиниба в российской когорте больных РА сбор данных продолжается.

### Изучение эффективности тофацитиниба и барицитиниба при ревматоидном артрите

Эффективность ТОФА и барицитиниба при РА оценена в длительных контролируемых исследованиях фаз III и IV при неадекватном ответе на терапию МТ и другими БПВП (ORAL Standart Tofacitinib 5 мг/сут, ORAL Standart Tofacitinib 10 мг/сут, RA-BEAM Baricitinib 4 мг/сут, ORAL Sync Tofacitinib 5 мг/сут, ORAL Sync Tofacitinib 10 мг/сут, RA-BUILD Baricitinib 2 мг/сут, RA-BUILD Baricitinib 4 мг/сут), при лечении метотрексатом наивных больных (ORAL Start Tofacitinib 5 мг/сут, ORAL Start Tofacitinib 10 мг/сут, RA-BEGIN Baricitinib 4 мг/сут + МТ), а также у пациентов с неадекватным ответом на ГИБП (ORAL Step Tofacitinib 5 мг/сут, ORAL Step Tofacitinib 10 мг/сут, RA-BEACON Baricitinib 2 мг/сут, RA-BEACON Baricitinib 4 мг/сут) и в виде монотерапии (ORAL Solo Tofacitinib 5 мг/сут, ORAL Solo Tofacitinib 10 мг/сут, RA-BEGIN Baricitinib 4 мг/сут) [19–21]. Следует отметить, что клиническое улучшение на фоне терапии ингибиторами янус-киназ развивалось уже через две недели от начала применения, а полный ответ – через три месяца [22].

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных РА при не-

адекватном ответе на терапию МТ лечение ТОФА в дозах 5 и 10 мг/сут (ORAL Standart) и барицитинибом в дозе 4 мг/сут (RA-BEAM) в комбинации с МТ оказалось одинаково эффективным по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) по сравнению с плацебо. Клиническая эффективность ТОФА при неадекватном ответе на МТ была сравнима с эффективностью адалимумаба по критериям ACR 20, в то время как эффект барицитиниба (RA-BEAM) был достоверно выше (70 и 61% соответственно). В отсутствие эффекта на фоне лечения ГИБП применение ТОФА в дозах 5 и 10 мг/сут (ORAL Step) и барицитиниба в дозах 2 и 4 мг/сут в комбинации с МТ оказалось эффективнее использования плацебо по критериям ACR [22].

Терапия ТОФА в дозе 10 мг/сут (ORAL Standart) и терапия барицитинибом в дозах 2 и 4 мг/сут (RA-BUILD) в комбинации с МТ у больных РА способствовала статистически значимому замедлению скорости рентгенологического прогрессирования суставной деструкции по сравнению с применением плацебо и МТ. В исследовании ORAL Start отмечено, что ТОФА и МТ сдерживали прогрессирование деструктивных изменений суставов. Однако доля таких больных (увеличение общего счета Шарпа  $\leq 0,5$ ) при лечении ТОФА была достоверно выше, чем при использовании МТ (79,9 против 64,9%) [19].

Монотерапия барицитинибом в дозе 4 мг/сут (RA-BEGIN) также способствовала замедлению рентгенологического прогрессирования, однако по сравнению с применением плацебо в сочетании с МТ статистически достоверной разницы не получено [20].

Монотерапия ТОФА в дозах 5 и 10 мг/сут (ORAL Solo и ORAL Start) и барицитинибом в дозе 4 мг/сут (RA-BEGIN) у пациентов с РА оказалась эффективнее монотерапии МТ [19].

В 24-месячном рандомизированном исследовании ORAL Start у 958 больных РА, не получавших ранее МТ или не принимавших его



в терапевтических дозах, сравнивали эффективность МТ и ТОФА. Средняя частота ответа по ACR 70 через шесть месяцев в группах ТОФА в дозах 5 и 10 мг/сут была достоверно выше, чем в группе МТ, – 25,5 и 37,7 против 12,0%,  $p < 0,001$  в обоих случаях. При этом достигнутое преимущество сохранялось в течение двух лет. Аналогичные различия выявлены при анализе частоты ремиссии и достижения низкой активности РА, которые оценивали с помощью DAS 28 [19]. Эффективность монотерапии ТОФА и комбинации с МТ оценена в 12-месячном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании ORAL Strategy. Пациенты с недостаточным ответом на МТ получали монотерапию ТОФА в дозе 5 мг/сут, ТОФА в дозе 5 мг/сут в комбинации с МТ, адалимумаб в дозе 40 мг/п/к в комбинации с МТ. В указанных группах 50%-ное улучшение по критериям ACR через шесть месяцев наблюдалось в 38, 46 и 44% случаев соответственно [22].

Важно отметить, что в этом исследовании монотерапия барицитинибом в дозе 4 мг/сут была столь же эффективна, что и комбинированная терапия с МТ. Однако результаты исследования ORAL Strategy из-за недостаточного количества клинических наблюдений нельзя считать убедительными. Установлена возможность снижения дозы барицитиниба в два раза с 4 до 2 мг/сут у больных РА после достижения ремиссии или низкой активности заболевания [21].

Таким образом, ТОФА и барицитиниб продемонстрировали эффективность у пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечавших на терапию МТ или другими стандартными БПВП, особенно при наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как высокая скорость оседания эритроцитов и концентрация С-реактивного белка, высокий счет припухших суставов, наличие ревматоидного фактора и/или антител к цитруллинированному пептиду, особенно в высоких титрах, ранние эрозии. По эффективности ТОФА

не уступает ГИБП, а эффективность барицитиниба может превосходить эффективность адалимумаба.

Следовательно, применение ТОФА и барицитиниба у больных РА способствует совершенствованию стратегии лечения РА в отношении возможности выбора оптимального препарата и поддержания ремиссии [23].

### Селективность разных ингибиторов янус-киназ и перспективы применения новых селективных препаратов

Степень селективности различных ингибиторов янус-киназ, установленная в условиях *in vitro*, представлена в табл. 1 [10]. Низкая концентрация ингибиторов, необходимая для 50%-ного снижения активации ( $IC_{50}$ )

различных изоформ JAK, оценивается как высокая селективность, однако она не абсолютна и носит дозозависимый характер [10].

В настоящее время зарегистрировано свыше 150 клинических исследований эффективности ингибиторов JAK более чем при 20 аутоиммунных заболеваниях [24].

Перспективы применения новых ингибиторов JAK при ревматоидном артрите и других ревматических и неревматических заболеваниях представлены в табл. 2 [25].

### Исследование эффективности новых селективных ингибиторов янус-киназ при ревматоидном артрите

Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований селективных ингибиторов

Таблица 1. Степень селективности различных ингибиторов JAK по  $IC_{50}$ , нМ

Препарат	JAK-1	JAK-2	JAK-3	TYK-2	JAK-2:JAK-1	JAK-3:JAK-1	TYK-2:JAK-1
ТОФА	15,1	77,4	55,0	489	5,1	3,6	32,4
Барицитиниб	4,0	6,6	787	61	1,5	196,8	15,3
Филготиниб	363	2400	> 10 000	2600	6,6	> 27,5	7,2
Упадацитиниб	8	600	139	-	75	17,4	-
Пецитиниб	3,9	5,0	0,7	4,8	1,3	0,2	1,2
Децемотиниб	112	619	74,4	> 10 000	5,5	0,67	> 89

Таблица 2. Перспективы применения новых ингибиторов JAK в лечении ревматоидного артрита и других ревматических и неревматических заболеваний

Препарат	Селективность в отношении JAK	Применение, фаза исследования
Децернотиниб (VX-509)	JAK-3	РА (фаза IIb)
Пефидитиниб (ASPO 15 K)	JAK-1, JAK-2, JAK-3, TYK-2	РА (фаза III) Язвенный колит Псориаз
Филготиниб (GLPG 0634)	JAK-1	РА (фаза III) Псориатический артрит (фаза III) Болезнь Крона
Итацитиниб (INC BO39110)	JAK-1	РА Миелофиброз Псориаз
Момелитиниб (CYT 387)	JAK-1, JAK-2	Первичный миелофиброз Истинная полицитемия Эссенциальная тромбоцитемия
Парцитиниб (SBI 518)	JAK-2, FLT-3	Миелофиброз (фаза III) Профилактика отторжения трансплантата против хозяина (фаза II)
Гардотиниб (LY-2784544)	JAK-2	Миелопролиферативные заболевания
Лестауртиниб (CEP-701)	JAK-2	Миелопролиферативные заболевания Псориаз

Примечание. FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) – FMS-подобная тирозинкиназа 3.



ЯК-1 – упадацитиниба и филготи-ниба [26, 27], селективного ингиби-тора ЯК-1 и ЯК-2 – пефицитини-ба [28] и селективного ингибитора ЯК-3 – децемотиниба [29], их эф-фективность, оцениваемая по кри-териям ACR, при РА превосхо-дила эффект плацебо. В фазе III контролируемых исследований подтверждена эффективность упадацитиниба у пациентов с неадекватным ответом на терапию БПВП (SELECT Next) [30] и ГИБП (SELECT Beyond) [31]. Установле-но, что селективные ингибиторы ЯК-1 могут вызывать более вы-раженную блокаду ИЛ-6, который является основным провоспали-тельным цитокином, инициирую-щим развитие и прогрессирование

РА, и в то же время не вызывать гематологических нежелательных лекарственных реакций (цитопе-нии), ассоциирующихся с ингиби-рованием ЯК-2 [32]. Отмечено, что соотношение пользы и риска от ин-гибирования ЯК-2, ЯК-3 и ТУК-2 у больных РА требует дальнейших исследований [10]. Клинического преимущества в отношении эф-фективности и безопасности тера-пии этими препаратами по сравне-нию с применением неселективных ингибиторов ЯК в настоящее время не доказано [31].

### Оценка профиля безопасности

Побочные эффекты и изменение лабораторных показателей на фоне терапии ингибиторами янус-ки-

наз представлены в табл. 3 и 4 [10]. Установлено, что частота серь-езных инфекционных осложне-ний была сопоставима для ТОФА и барицитиниба – 2,7 и 2,9 случая на 100 пациенто-лет при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 2,5–3,9 и 2,5–3,4 соответственно [33, 34]. Лечение ТОФА, барици-тинибом и упадацитинибом ассо-циировалась с увеличением риска развития опоясывающего герпеса – три-четыре случая на 100 пациен-то-лет (95% ДИ 3,6–4,2) по срав-нению с плацебо, а также с ГИБП, особенно у лиц пожилого возраста и коренных жителей Кореи и Япо-нии [35]. Применение глюкокорти-костероидов у этой категории па-циентов служило дополнительным

Таблица 3. Побочные эффекты на фоне терапии различными ингибиторами ЯК

Побочные эффекты	ТОФА (ЯК-1, ЯК-3)	Барицитиниб (ЯК-1, ЯК-2)	Пефицитиниб (ЯК-1, ЯК-2)	Филготииниб (ЯК-1)	Упадацитиниб (ЯК-1)	Децемотиниб (ЯК-3)
Серьезные инфекции	2,7 (2,5–2,9)	2,9 (2,5–3,4)	-	-	-	-
Herpes zoster	3–4	3–4	-	-	-	-
Злокачественные опухоли	0,9 (0,8–1,0)	0,8 (0,6–1,0)	-	-	-	-
Лимфомы	0,1 (0,1–0,2)	0,09 (0,03–0,19)	-	-	-	-
Немеланомный рак кожи	0,6 (0,5–0,7)	0,84 (0,2–0,5)	-	-	-	-
Гастроинтестинальные перфорации	0,11 (0,07–0,17)	0,05 (0,01–0,13)	-	-	-	-
Венозные тромбозы/ тромбоемболия легочной артерии	0,2 (0,0–0,4)	0,5 (0,3–0,7)	-	-	-	-

Таблица 4. Изменение лабораторных показателей на фоне терапии различными ингибиторами ЯК

Лабораторные показатели	ТОФА (ЯК-1, ЯК-3)	Барицитиниб (ЯК-1, ЯК-2)	Пефицитиниб (ЯК-1, ЯК-2)	Филготииниб (ЯК-1)	Упадацитиниб (ЯК-1)	Децемотиниб (ЯК-3)
Гемоглобин, г/дл	+0,47 ± 0,05 (5 мг) +0,28 ± 0,05 (10 мг)	-0,17	Снижение	Повышение	Снижение при высоких дозах	Повышение
Нейтрофилы, ×10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	-1,09 ± 0,1 (5 мг) -1,49 ± 0,1 (10 мг)	-1,08 ± 0,07	Снижение	Снижение	Снижение	Снижение при высоких дозах
Лимфоциты, ×10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	-0,24 ± 0,03 (5 мг) -0,36 ± 0,03 (10 мг)	-0,01 (2 мг) -0,05 (4 мг)	Снижение	Без изменения (у некоторых пациентов развивается лимфопения)	Снижение	Снижение
Тромбоциты, %	-30	Повышение	Снижение	Снижение	-	-
Печеночные трансаминазы	Повышение	Повышение	Повышение при высоких дозах	Повышение	Повышение	Повышение
Холестерин	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение
Креатинин	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение
Креатинфосфокиназа	Повышение	Повышение	Повышение	-	Повышение	Повышение



фактором риска развития данного осложнения. Полагают, что реактивация герпесвирусной инфекции может быть класс-специфическим осложнением ингибиторов янус-киназ и связана со снижением противовирусных эффектов ИФН и ИЛ-15, активность которых регулируется JAK-1. Учитывая высокий риск герпесвирусной инфекции, пациентам старше 50 лет до назначения ингибиторов JAK рекомендована вакцинация против вируса герпеса [36].

Частота туберкулеза и других оппортунистических инфекций при лечении ТОФА, барицитинибом и упадацитинибом была одинаково низкой – 0,2 (95% ДИ 0,1–0,3), 0,3 (95% ДИ 0,2–0,4) и 0,3 (95% ДИ 0,1–0,4) на 100 пациенто-лет [10].

В ходе наблюдательных исследований на фоне терапии барицитинибом наблюдалось развитие венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений – 0,5 случая на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,3–0,7). Однако причины этих осложнений до конца не ясны. При применении ТОФА и упадацитиниба тромбозы и тромбоэмболические осложнения практически не регистрировались [37].

К другим побочным эффектам такой терапии относят гастроинтестинальные перфорации. В частности, при применении ТОФА их частота составила 0,11 случая на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,07–0,17), барицитиниба – 0,05 (95% ДИ 0,01–0,13). Указанная реакция связана с ингибированием ИЛ-6 за счет блокады активности регуляторных JAK-1, JAK-2 и TYK-2. Важно отметить, что частота данного осложнения при применении ингибиторов янус-киназ оказалась существенно ниже, чем при использовании ингибиторов ФНО- $\alpha$  [38].

Увеличения риска появления злокачественных опухолей при лечении ТОФА, барицитинибом и упадацитинибом выявлено не было [39].

Установлено, что на фоне терапии ТОФА, барицитинибом и упадацитинибом могут отмечаться следующие гематологические нарушения: анемия, нейтропения, лимфопения. При использовании

барицитиниба также описано развитие тромбоцитоза. Необходимо подчеркнуть, что данные гематологические изменения в большей степени наблюдались на фоне терапии барицитинибом и были связаны с ингибированием активности JAK-2, которая регулирует активность гемопоэтических цитокинов (в частности, эритропоэтина), участвующих в пролиферации и выживаемости гемопоэтических клеток, а также активность тромбоцитов и, следовательно, приводит к снижению эритропоэза, миелопоэза и активации функции тромбоцитов [40, 41]. При оценке влияния селективных ингибиторов JAK на гематологические показатели у больных РА отмечено аналогичное неселективным ингибиторам снижение уровня нейтрофилов и лимфоцитов, что рассматривается в рамках класс-специфических эффектов всех ингибиторов JAK. Однако отмечены различия по влиянию селективных ингибиторов JAK на уровень гемоглобина и количество тромбоцитов. Так, филготиниб и децемотиниб аналогично ТОФА ассоциировались с повышением уровня гемоглобина и снижением уровня тромбоцитов, в то время как пефидитиниб и упадацитиниб, особенно в высоких дозах, аналогично барицитинибу снижали уровень гемоглобина и способствовали развитию гипертромбоцитоза. Влияние терапии упадацитинибом и децемотинибом на уровень тромбоцитов не описано. Подобные гематологические изменения объясняются разным профилем ингибирования JAK-2, которое наиболее значимо у барицитиниба и пефидитиниба [10].

Среди других нежелательных реакций указывают увеличение концентрации печеночных трансаминаз, повышение уровня креатинина, креатинфосфокиназы и липопротеинов высокой и низкой плотности без повышения уровня индекса атерогенности, что связывают с блокированием эффектов ИЛ-6 вследствие ингибирования JAK-1 [42–44].

## Заключение

В рамках совершенствования стратегии лечения РА – до достижения цели появились новые возможности, связанные с применением таргетных БПВП – ингибиторов JAK (ТОФА, барицитиниба, упадацитиниба), которые, так же как ГИБП, избирательно воздействуют на терапевтические мишени. Поскольку данные препараты являются низкомолекулярными синтетическими средствами, они не обладают иммуногенностью. Важным преимуществом ингибиторов JAK также является способ их применения – перорально, что способствует лучшей приверженности пациентов лечению. Кроме того, существенно снижается стоимость последнего.

Согласно рекомендациям EULAR 2017 г., наравне с ГИБП ингибиторы JAK могут быть использованы у больных тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающих на терапию метотрексатом или другими БПВП. В настоящее время продолжают активно разрабатываться селективные в отношении отдельных изоформ ингибиторы янус-киназ, применение которых потенциально может способствовать снижению риска нежелательных лекарственных реакций. Улучшению профиля безопасности ингибиторов янус-киназ может также способствовать использование биомаркеров для выявления лиц, у которых развитие тяжелых побочных реакций на фоне применения данных препаратов является генетически обусловленным.

Следует констатировать, что ингибиторы сигнальных молекул могут стать следующим краеугольным камнем в терапии ревматоидного артрита. Знания, полученные о данной группе препаратов, позволяют исследовать их в лечении целого ряда аутоиммунных заболеваний: псориаза и псориазического артрита, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, системной красной волчанки, ювенильного артрита, гигантоклеточного артериита, атопического дерматита, состояний после трансплантации и миелопролиферативных заболеваний. 🌟



## Литература

1. Мазуров В.И., Лиля А.М., Зоткин Е.Г. Клиническая ревматология. М.: ФОЛИАНТ, 2005.
2. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: E-noto, 2017.
3. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. СПб.: Медфорум, 2017.
4. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
5. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013.
6. Клиническая ревматология: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М.: E-noto, 2021.
7. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L.Jr. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2016. Vol. 68. № 1. P. 1–25.
8. Charles-Schoeman C., Burmester G., Nash P. et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 7. P. 1293–1301.
9. Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A. et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis // *Autoimmun. Rev.* 2019. Vol. 18. № 1. P. 93–106.
10. Choy E.H. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity // *Rheumatology (Oxford)*. 2019. Vol. 58. № 6. P. 953–962.
11. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A. et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017. Vol. 16. № 12. P. 843–862.
12. Banerjee S., Biehl A., Gadina M. et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects // *Drugs*. 2017. Vol. 77. № 5. P. 521–546.
13. Gadina M., Johnson C., Schwartz D. et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: the present and future of jakinibs // *J. Leukoc. Biol.* 2018. Vol. 104. № 3. P. 499–514.
14. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы // *Научно-практическая ревматология*. 2019. Т. 57. № 1. С. 8–16.
15. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб // *Научно-практическая ревматология*. 2014. Т. 52. № 2. С. 209–221.
16. Kunwar S., Collins C.E., Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Rheumatol.* 2018. Vol. 37. № 10. P. 2611–2620.
17. Shi J.G., Chen X., Lee F. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 54. № 12. P. 1354–1361.
18. Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis // *Drugs*. 2017. Vol. 77. № 18. P. 1987–2001.
19. Winthrop K.L. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017. Vol. 13. № 4. P. 234–243.
20. Strand V., Kavanaugh A., Kivitz A.J. et al. Long-Term radiographic and patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: ORAL Start and ORAL Scan post-hoc analyses // *Rheumatol. Ther.* 2018. Vol. 5. № 2. P. 341–353.
21. Taylor P.C., Keystone E.C., van der Heijde D. et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. № 7. P. 652–662.
22. Fleischmann R., Mysler E., Hall S. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial // *Lancet*. 2017. Vol. 390. № 10093. P. 457–468.
23. Genovese M.C., Kremer J., Zamani O. et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 13. P. 1243–1252.
24. Taylor P.C. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2019. Vol. 58. Suppl. 1. P. i17–i26.
25. Muller R. Jak inhibitors in 2019, synthetic review in 10 points // *Eur. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 66. P. 9–17.
26. Genovese M.C., Smolen J.S., Weinblatt M.E. et al. Efficacy and safety of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in a phase IIb study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate // *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68. № 12. P. 2857–2866.
27. Westhovens R., Taylor P.C., Alten R. et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1) // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 6. P. 998–1008.





28. *Genovese M.C., Greenwald M., Codding C. et al.* Peficitinib, a JAK inhibitor, in combination with limited conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. № 5. P. 932–942.
29. *Fleischmann R.M., Damjanov N.S., Kivitz A.J. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67. № 2. P. 334–343.
30. *Burmester G.R., Kremer J.M., Van den Bosch F. et al.* Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet.* 2018. Vol. 391. № 10139. P. 2503–2512.
31. *Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B. et al.* Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial // *Lancet.* 2018. Vol. 391. № 10139. P. 2513–2524.
32. *Насонов Е.Л., Лула А.М.* Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55. № 6. С. 590–599.
33. *Cohen S.B., Tanaka Y., Mariette X. et al.* Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 7. P. 1253–1262.
34. *Genovese M.C., Smolen J.S., Takeuchi T. et al.* Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis // *ACR/ARHP Annual Meeting.* 2017. Abstr. 511.
35. *Winthrop K.L., Curtis J.R., Lindsey S. et al.* Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. № 10. P. 1960–1968.
36. *Winthrop K.L., Wouters A.G., Choy E.H. et al.* The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: a randomized phase II trial // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. № 10. P. 1969–1977.
37. *Weinblatt M., Taylor P.C., Burmester G. et al.* Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in patients with rheumatoid arthritis // *ACR/ARHP Annual Meeting.* 2017. Abstr. 499.
38. *Xie F., Yun H., Bernatsky S., Curtis J.R.* Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments // *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68. № 11. P. 2612–2617.
39. *Smolen J.S., Genovese M.C., Takeuchi T.* Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: an integrated analysis // *EULAR,* 2016. Poster THU0166.
40. *Schulze-Koops H., Strand V., Nduaka C. et al.* Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies // *Rheumatology (Oxford).* 2017. Vol. 56. № 1. P. 46–57.
41. *Kremer J.M., Checnc L., Saifan C.G. et al.* Analysis of neutrophils, lymphocytes, and platelets in pooled phase 2 and phase 3 studies of baricitinib for rheumatoid arthritis // *EULAR,* 2017. Poster 1325.
42. *Charles-Schoeman C., Gonzalez-Gay M.A., Kaplan I. et al.* Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist // *Semin. Arthrit. Rheum.* 2016. Vol. 46. № 1. P. 71–80.
43. *Isaacs J.D., Zuckerman A., Krishnaswami S. et al.* Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16. № 4. P. R158.
44. *McInnes I.B., Kremer J., Emery P. et al.* Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase 2 and phase 3 baricitinib studies // *ACR/ARHP Annual Meeting.* 2016. Abstr. 3023.

### Achievements and Prospects for the Use of Small Molecules in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

VI. Mazurov, Academician of RAS, MD, PhD, Prof., I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.

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

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

*Despite successes in the treatment of rheumatoid arthritis connected with the use of genetically engineered biological drugs, about 36% of patients do not respond to it or do not achieve the expected effect. A new direction in the treatment of rheumatoid arthritis is the use of chemical molecules weighing less than 1 kDa, known as small molecules, which inhibit the work of intracellular signaling systems. These include JAK inhibitors. The article discusses the prospects for the use of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis.*

**Key words:** *rheumatoid arthritis, targeted therapy, JAK inhibitors, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, genetic engineering biological therapy*



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

<sup>2</sup> Клиническая  
ревматологическая  
больница № 25,  
Санкт-Петербург

# Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой

И.Б. Беляева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
М.С. Петрова, к.м.н.<sup>1</sup>, Р.А. Башкинов<sup>1</sup>, А.Ю. Фонтуренко<sup>2</sup>

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

Для цитирования: 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. Т. 17. № 7. С. 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38

*Рассмотрено влияние гиперурикемии на формирование воспаления, сердечно-сосудистой и почечной патологии, а также на течение и исход коморбидных состояний.*

*Представлен консенсус экспертов Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, клинические рекомендации Российского кардиологического общества по терапии артериальной гипертензии.*

*Особое внимание уделено возможностям фебуксостата (Аденурика) у таких больных. Фебуксостат демонстрирует не только более высокую эффективность в снижении и поддержании уровня мочевой кислоты, но и лучшую переносимость по сравнению с аллопуринолом. Несомненным преимуществом фебуксостата (Аденурика) перед аллопуринолом является возможность применения у пациентов с хронической болезнью почек. Кроме того, у лиц пожилого возраста не требуется коррекции дозы.*

**Ключевые слова:** коморбидные состояния, гиперурикемия, подагра, аллопуринол, фебуксостат, Аденурик

## Введение

Бессимптомная гиперурикемия (ГУ) – повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках [1–5]. Ее распространенность в Российской Федерации составляет 16,8–25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин в возрасте

от 25 до 64 лет [6–10]. Подагрой следует считать хроническое заболевание, связанное с нарушением мочекислового обмена, вследствие чего в крови повышается уровень мочевой кислоты, в тканях откладываются кристаллы натриевой соли (ураты), что клинически проявляется рецидивирующим острым артритом и образова-

нием подагрических узлов (тофусов) [11]. В Российской Федерации подагрой страдает 0,3% взрослого населения [2, 3].

Несмотря на имеющиеся данные о механизмах развития и факторах риска ГУ и подагры, терапия этих состояний не всегда успешна. Одной из причин является высокая частота коморбидных состояний, наиболее значимым из которых признана патология сердечно-сосудистой системы и почек (рис. 1) [12–24].

Согласно результатам проспективных исследований, ГУ служит предиктором ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда (ОИМ), сердечной недостаточности (СН), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистой и общей смерти [20–23]. Доказано также, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, сахарным диабетом (СД) 2 типа и метаболическим синдромом (МС) [21, 25]. Необходимо отметить, что в качестве связующих звеньев подагры, ожирения и дислипидемии указываются инсулинорезистентность и ги-



перинсулинемия [17]. По данным рандомизированных исследований, при подагре часто встречаемости артериальной гипертензии (АГ) варьировалась от 36 до 41% случаев, при сочетании подагры и МС – увеличивалась до 72% [26]. Риск развития ИБС или цереброваскулярной болезни у больных АГ и ГУ в три – пять раз выше, чем у пациентов с АГ и нормоурикемией [27]. У лиц с СН повышенный уровень МК рассматривался в качестве предиктора плохого прогноза и трансплантации сердца [28]. У пациентов с ИБС при увеличении МК от самого низкого к самому высокому квартилю отмечено повышение смертности в пять раз. В случае увеличения уровня МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) сердечно-сосудистая летальность возрастала на 26% [29]. У больных СД 2 типа подъем уровня МК на каждый квартиль значительно повышал частоту ОНМК. Значения МК более 295 мкмоль/л ассоциировались с возрастанием риска фатального и нефатального ОНМК, при этом связь оставалась значимой даже после исключения других сердечно-сосудистых факторов риска [17]. Установлено, 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 фермента ксантиноксидазы (КСО) могут способствовать повреждению сосудов, включают адгезию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию воспалительного ответа [25]. Патология почек при подагре связана со снижением экскреции МК, индуцированной кристаллизацией уратов в почках на фоне повышения их выведения (больше 800 мг/сут). В этих случаях развивается уратная подагрическая нефропатия. При подагрической нефропатии отмечаются мочекишная блокада канальцев почек, мочекишлый нефролити-

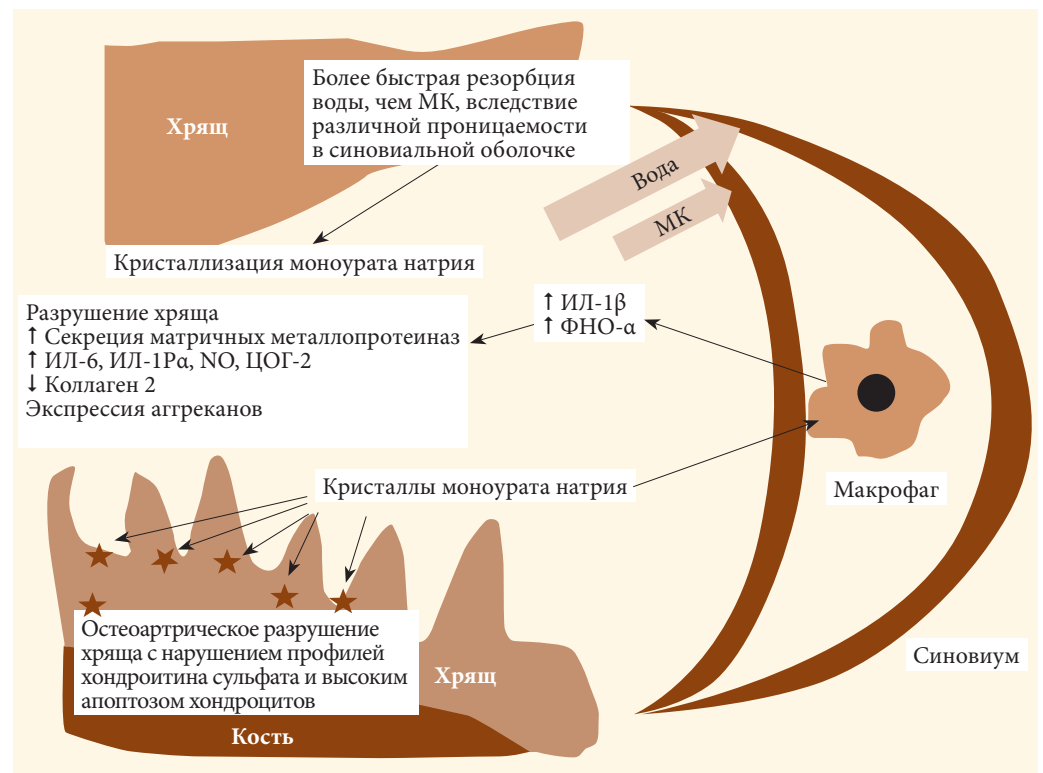
аз и хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит. Необходимо отметить, что в некоторых случаях ГУ дебютирует с клинических проявлений мочекаменной болезни [1]. В настоящее время доказана патогенетическая связь между остеоартритом и ГУ (рис. 2) [12].

Прогрессирование остеоартрита приводит к образованию уратов, а образование уратов способствует дальнейшему прогрессированию заболевания.

Уратснижающая терапия у пациентов с коморбидной патологией способна существенно улучшить общий прогноз.



Рис. 1. Связь гиперурикемии с коморбидными состояниями



Примечание. ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

Рис. 2. Ураты и остеоартрит – патогенетическая конвергенция



## **Рекомендации по уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии у коморбидных пациентов**

В рекомендациях экспертов Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) 2018 г. и Российского кардиологического общества (РКО) 2020 г. гиперурикемия рассматривается как один из факторов сердечно-сосудистого риска, в связи с чем определение уровня МК показано всем пациентам с АГ [28]. Невыполнение данной рекомендации считается дефектом оказания медицинской помощи. Согласно консенсусу ESC и РКО, при бессимптомной ГУ и высоком сердечно-сосудистом риске должна проводиться уратснижающая терапия [30].

При ГУ и высоком сердечно-сосудистом риске рекомендуется:

- считать высоким уровень МК более 360 мкмоль/л;
- оценивать наличие сопутствующих заболеваний;
- считать целевым уровень МК в сыворотке крови ниже 300 мкмоль/л;
- информировать больных о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на ГУ, сопутствующих патологиях и сердечно-сосудистых факторах риска;
- информировать пациентов о необходимости изменения образа жизни, диеты;
- информировать пациентов о необходимости снижать массу тела при наличии избыточной массы;
- информировать больных о важности строго придерживаться назначенного лечения;
- по возможности отменять препараты, влияющие на уровень МК;
- начинать терапию аллопуринолом в дозе 100 мг/сут с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК (ниже 300 мкмоль/л);
- рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + препарат с урикозурическим действием) у не достигших целевого уровня МК пациентов с АГ, ИБС, ОНМК в анамнезе, СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП).

Уратснижающая терапия показана лицам со злокачественными новообразованиями при назначении цитостатиков. Таковая необходима для профилактики острой мочекислой нефропатии.

Медикаментозная коррекция бессимптомной ГУ необходима родственникам пациентов с наследственным дефицитом ферментов, регулирующих синтез МК. Речь, в частности, идет о дефиците гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, который ассоциируется с синдромом Леша – Нихена. Пациенты с отягощенной наследственностью в отношении дебюта подагры в молодом возрасте должны быть обследованы на предмет увеличения экскреции мочевой кислоты с мочой. Экскреция > 1100 мг/сут связана с 50%-ным риском образования уратов. Нормализацию уровня МК у данных пациентов необходимо начинать с назначения диеты (ограничения пуринов). Если это не способствует уменьшению экскреции МК менее 1000 мг/сут, следует рассмотреть возможность применения ингибиторов КСО. Доза указанных препаратов должна быть скорректирована до достижения целевых значений – менее 800 мг/сут.

## **Стратегия лечения подагры**

Современная стратегия лечения подагры основана на рекомендациях экспертов Ассоциации ревматологов России 2017 г. [7], Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2016–2018 гг. и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 2020 г. Данные документы содержат информацию о методах лечения острого приступа подагры, показаниях к проведению уратснижающей терапии, мероприятиях по изменению образа жизни и препаратах, которые часто назначаются пациентам с коморбидностью [31].

Общие принципы ведения пациентов с подагрой следующие:

- информировать о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, принципах терапии острого приступа

артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК менее 360 мкмоль/л;

- информировать о необходимости изменения образа жизни (снижение массы тела, отказ от приема алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, избегание переедания, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов, потребление обезжиренных молочных продуктов, регулярные физические упражнения);
- систематически проводить скрининг для выявления коморбидных заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, включая ХБП, ИБС, СН, ОНМК, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, АГ, СД 2 типа и курение, а также их профилактику и терапию.

Течение заболевания характеризуется приступами подагрического артрита и периодами ремиссии. Следовательно, будут различаться цели лечения. В первом случае оно направлено на купирование приступа, во втором – на профилактику повторных обострений суставного синдрома, внесуставные проявления подагры (тендиниты, нефропатию и др.).

Как было отмечено ранее, при подагре помимо медикаментозных методов лечения используются немедикаментозные. В частности, из рациона исключают продукты, содержащие большое количество пуринов. Ограничивают потребление соли и жира (жиры обладают гиперурикемическим действием). Добавляют щелочные минеральные воды и цитрусовые для усиленного выведения из организма уратов. Общее количество потребляемой свободной жидкости увеличивают до 2,5 л/сут, если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. При сочетании подагры с ожирением назначают гипокалорийный стол – сокращение потребления хлебобулочных изделий, каш, легкоусвояемых углеводов, жиров.



При этом больным не рекомендуется голодание, так как оно уже в первые дни приводит к увеличению урикемии.

Для купирования острой подагрической атаки в качестве препаратов первой линии показаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или колхицин.

Колхицин является мощным ингибитором фосфатазы. Он тормозит процессы деления клеток. Эффект препарата обусловлен уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией рН тканевой жидкости и ограничением кристаллизации МК. Колхицин можно назначать по 0,5 мг каждый час до купирования артрита или до достижения максимально допустимой дозы (6 мг), по 1,0 мг через каждые три часа до максимально допустимой дозы (8 мг), в первый день по 1,0 мг три раза в сутки после еды, во второй – по 1,0 мг утром и вечером, в последующие – по 1,0 мг в сутки. В целях предупреждения повторных атак, особенно в первые месяцы после начала уратснижающей терапии, целесообразно назначение колхицина в дозе 1,0–2,0 мг/сут ежедневно, поддерживающая доза – 0,5–1,0 мг/сут. Абсолютным противопоказанием для назначения колхицина считается сочетание почечной и печеночной недостаточности. При длительном лечении возможно развитие миелосупрессии (лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения), обратимой алопеции, печеночной недостаточности, миопатии, периферических невритов.

Нестероидные противовоспалительные препараты также широко применяются для купирования подагрической атаки. С учетом развития побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, предпочтение отдается селективным ингибиторам циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) (например, нимесулиду, эторикоксиду, мелоксикаму).

В случае неэффективности или наличия противопоказаний для применения НПВП и колхицина используют глюкокортикостероиды (ГКС). Так, преднизолон принимают перорально 0,5 мг/кг в первый день, с последующим снижением по 5 мг через день. Дексаметазон – внутримышечно 8 мг, при необходимости введение повторяют через 24–48 часов. Дипропан вводят периартикулярно, при этом доза зависит от размера сустава. Метилпреднизолон получают внутривенно капельно в дозе 250–500 мг, при необходимости введение повторяют через 24 часа. У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями для назначения колхицина, НПВП и ГКС (перорально и периартикулярно) следует рассмотреть возможность использования ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ-1) (канакинумаба в дозе 150 мг подкожно). При необходимости повторного введения интервал между инъекциями должен быть не менее 12 недель. В отсутствие эффекта после первой инфузии повторные проводить нецелесообразно.

Согласно рекомендациям EULAR 2016 г. [32], показаниями к началу уратснижающей терапии являются повторяющиеся приступы подагрического артрита (не менее двух в год), наличие тофусов, уратная артропатия и/или наличие уратов в почках, молодой возраст пациентов и уровень МК в сыворотке крови выше 8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или сопутствующие заболевания, такие как ХБП, АГ, ИБС, СН. Препаратом первого выбора считается аллопуринол. Терапию аллопуринолом необходимо начинать с низких доз (100 мг/сут), при необходимости увеличивать их на 100 мг через каждые две – четыре недели до достижения целевого уровня МК. Длительность такой терапии составляет шесть месяцев. В последующем назначается поддерживающая доза – 100 мг/сут. При недостаточности функции почек доза аллопуринола зависит от величины клиренса креатинина. При значениях

более 60 мл/мин аллопуринол назначается в дозе 200 мг/сут, менее 40 мл/мин – 100 мг/сут, менее 10 мл/мин – 100 мг в течение трех дней. Применение более высоких доз может усугубить течение ХБП. Противопоказаниями к применению аллопуринола являются выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с ГУ).

Согласно рекомендациям EULAR, при недостаточной эффективности аллопуринола или наличии противопоказаний для его применения назначают фебуксостат [31]. Фебуксостат (Аденурик®) – непуринный селективный ингибитор ксантиноксидазы, оказывающий минимальное воздействие на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен. Препарат метаболизируется исключительно в печени.

Первоначальная доза Аденурика составляет 80 мг/сут.

Если в течение месяца концентрация МК в крови не снижается до целевых значений (менее 360 мкмоль/л), дозу Аденурика увеличивают до 120 мг/сут.

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Применение препарата не зависит от приема пищи.

Противопоказаниями для назначения Аденурика являются индивидуальная непереносимость активного вещества, а также хроническая СН.

С осторожностью следует использовать фебуксостат при развитии ГУ на фоне химиотерапии.

Важно отметить, что прием фебуксостата не приводит к прогрессированию ХБП, в отличие от аллопуринола, доза которого титруется в зависимости от функции почек. Именно поэтому его можно применять лицам с ХБП [33].

Терапевтический эффект Аденурика наступает через четыре–пять недель, исчезновение симптомов подагры – через три–четыре месяца. Фармакокинетика фебуксостата не изменяется у пациентов с легкой или средней степенью почечной дисфункции [34].



Следует подчеркнуть, что фебуксостат отличается от аллопуринола меньшей токсичностью, более высокими биодоступностью и длительностью действия. Фебуксостат в дозе 80 мг/сут соответствует дозе аллопуринола 300 мг/сут.

В соответствии с рекомендациями ACR решение о выборе препарата (аллопуринол или фебуксостат) должно приниматься индивидуально. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в частоте сердечно-сосудистых событий при применении фебуксостата и аллопуринола [35]. Однако необходимо более детальное изучение данного вопроса после получения результатов уже начавшихся и планиру-

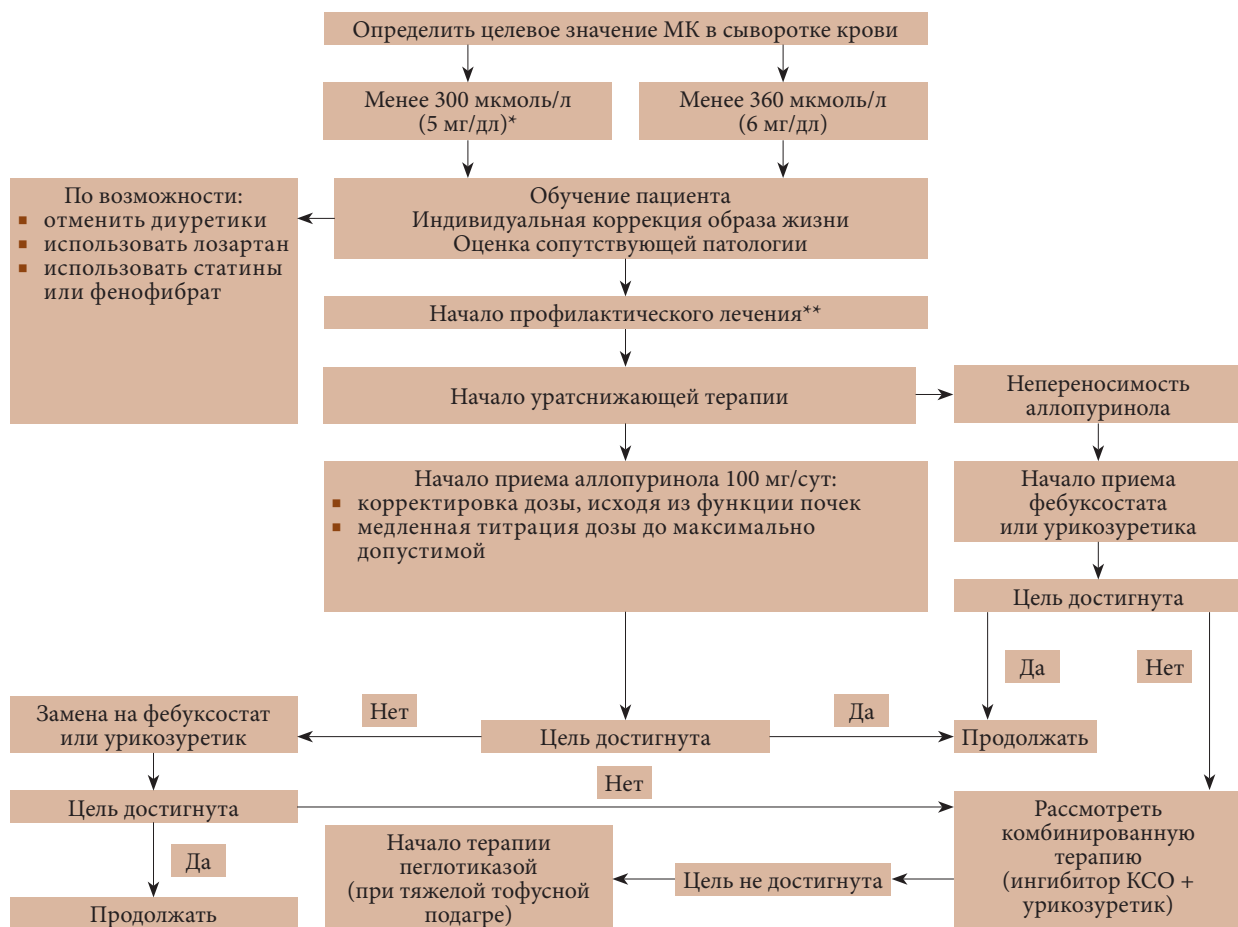
емых исследований, посвященных сравнению влияния такой терапии на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ГУ.

Собранная доказательная база в отношении эффективности и безопасности позволяет рекомендовать Аденирик® для широкого применения при подагрическом артрите (рис. 3) [32].

Показаниями для назначения урикозурических препаратов служат гипоекскреторный тип подагры в отсутствие подагрической нефропатии, смешанный тип подагры при суточной экскреции МК менее 450 мг/сут, непереносимость аллопуринола. К этой группе препаратов относятся пробенецид (0,5 г по четыре таблетки

в день), сульфинпиразон (Антуран) (0,1 г не более 0,6 г в день), Этамид (0,7 г три-четыре раза в день), бензбромарон (Дезурик) (0,08–0,10 г один раз в день до 0,6 г). Кроме того, может применяться комбинированный препарат Алломарон, содержащий в одной таблетке 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона. Перспективными представляются новые урикозуриетики, точкой приложения которых являются уратные транспортеры, транспортные белки, участвующие в реабсорбции МК в почках. К таковым относятся лезинурад и веринурад.

Пациентам с кристалл-верифицированной тяжелой, изнуряющей хронической тофусной подагрой



\* Для пациентов с тяжелой формой подагры (тофусы, хроническая артропатия, частые приступы).

\*\* Рекомендуется в течение первых шести месяцев: колхицин 0,5–1,0 мг/сут, дозу следует уменьшить у больных с нарушением функции почек, если колхицин противопоказан, следует проводить профилактику НПВП в низких дозах, если нет противопоказаний.

Рис. 3. Схема лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой



и низким качеством жизни, у которых целевой сывороточный уровень МК не может быть достигнут при применении любых других доступных лекарственных препаратов в максимальной дозе (включая комбинации), показана пеглотиказа как средство последней надежды. Пеглотиказа – препарат пегилированной уриказы, продуцируемой генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и катализирующей окисление мочевой кислоты в аллантион (рис. 3).

### Лечение коморбидных состояний

При подагре терапия коморбидных состояний основывается на следующих рекомендациях:

- коррекция гиперлипидемии, АГ, гипергликемии, ожирения и отказ от курения;
- по возможности замена диуретиков у получающих петлевые или тиазидные диуретики;
- при АГ назначение лозартана и блокаторов кальциевых каналов, так как данные препараты обладают умеренным урикозурическим эффектом;
- при гиперлипидемии предпочтительны статины или фенофибрат;
- отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты (при приеме по соответствующим показаниям) условно не рекомендуется.

### Заключение

У пациентов с ГУ и подагрой достичь целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови возможно при соблюдении рекомендаций по изменению образа

жизни, коррекции коморбидных состояний и применению уратснижающей терапии.

Представленные данные дают основание полагать, что фебуксостат (Аденурик®) является эффективным средством для снижения уровня мочевой кислоты. 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 ХБП.

Аденурик® можно рекомендовать для широкого применения при гиперурикемии и подагре у коморбидных пациентов. ☺

### Литература

1. Мазуров В.И. Клиническая ревматология. 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. Vol. 11. № 11. P. 649–662.
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 1. С. 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. Vol. 27. № 6. P. 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. Vol. 71. № 6. P. 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 (2). С. 153–159.
7. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации. 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. Vol. 82. № 3. P. 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. Vol. 27. № 6. P. 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. Vol. 74. № 5. P. 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. Vol. 71. № 1. P. 157–158.
12. Roddy E., Doherty M. Gout and osteoarthritis: a pathogenetic link? // Joint Bone Spine. 2012. Vol. 79. № 5. P. 425–427.
13. Grassi D., Desideri G., Di Giacomantonio A.V. et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk // High Blood Press. Cardiovasc. Prev. 2014. Vol. 21. № 4. P. 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. Vol. 16. № 1. P. 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. Vol. 62. № 2. P. 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. Vol. 106. № 7. P. 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. Vol. 8. № 2. P. e56864.



18. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971 // J. Bone Joint Surg. Am. 1972. Vol. 54. № 2. P. 357–372.
19. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricaemia and gout // Ann. Rheum. Dis. 1998. Vol. 57. № 9. P. 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. Vol. 89. № 1. P. 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. Vol. 29. № 3. P. 635–639.
22. Dahlof 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 randomised trial against atenolol // Lancet. 2002. Vol. 359. № 9311. P. 995–1003.
23. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H. et al. A unifying pathway for essential hypertension // Am. J. Hypertens. 2005. Vol. 18. № 3. P. 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. Vol. 283. № 5. P. 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 // [https://www.researchgate.net/publication/236883919\\_Effect\\_of\\_local\\_hyperuricaemia\\_on\\_endothelial\\_function\\_in\\_the\\_human\\_forearm\\_vascular\\_bed](https://www.researchgate.net/publication/236883919_Effect_of_local_hyperuricaemia_on_endothelial_function_in_the_human_forearm_vascular_bed).
26. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal // Eur. J. Intern. Med. 2020. Vol. 74. P. 8–17.
27. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2019. Т. 16. № 1. С. 6–31.
28. Borghi C., Tykarski A., Widecka K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk // Cardiol. J. 2018. Vol. 25. № 5. P. 545–563.
29. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.
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. Т. 16. № 4. С. 8–21.
31. 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. Vol. 79. № 1. P. 31–38.
32. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 1. P. 29–42.
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. Vol. 161. № 9. P. 617–626.
34. Nomura J., Busso N., Ives A. et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice // Sci. Rep. 2014. Vol. 4. ID 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. Vol. 378. № 13. P. 1200–1210.

## International and Russian Recommendations for Urate-Lowering Therapy in Comorbid Patients with Hyperuricemia or Gout

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, V.I. Mazurov, Academician of RAS, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, M.S. Petrova, PhD<sup>1</sup>, R.A. Bashkinov<sup>1</sup>, A.Yu. Fonturenko<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint-Petersburg

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

*Discussed the influence of hyperuricemia on the formation of inflammation, cardiovascular and renal pathology, as well as on the course and outcome of comorbid conditions.*

*The consensus of experts of the European Society of Cardiology and the Russian Society of Cardiology on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk, clinical guidelines of the Russian Society of Cardiology for the treatment of hypertension.*

*Special attention is paid to the possibilities of febuxostat (Adenuric) in such patients.*

*Febuxostat not only demonstrates higher efficacy in reducing and maintaining uric acid levels, but also better tolerability compared to allopurinol. The undoubted advantage of febuxostat (Adenuric) over allopurinol is the possibility to use in patients with chronic kidney disease. In addition, the elderly do not need to adjust its dose.*

**Key words:** comorbid conditions, hyperuricemia, gout, allopurinol, febuxostat, Adenuric





Реклама

Member National  
Cardiac Society



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ  
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

22–24 АПРЕЛЯ 2021 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)



## Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде

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

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

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 7. С. 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-7-40-46

*Согласно международным и отечественным стандартам лечения, основными анальгетическими средствами при ревматических заболеваниях являются нестероидные противовоспалительные препараты. Они должны назначаться в качестве средств актуальной терапии на этапах диагностики и дифференциальной диагностики с целью достижения как анальгетического, так и противовоспалительного эффекта.*

*Одним из наиболее предпочтительных нестероидных противовоспалительных препаратов для таких больных признан нимесулид. Он характеризуется не только высокой эффективностью, но и высоким профилем безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта, почек и сердечно-сосудистой системы.*

*В статье представлены данные когортных международных и российских исследований эффективности и безопасности нимесулида в качестве длительной анальгетической терапии у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, актуальная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, коморбидные состояния, нимесулид

Большая распространенность ревматических заболеваний, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста, прогрессирующее первично-хроническое течение и ранняя инвалидизация больных представляют серьезную медико-социальную проблему [1]. Кроме того, у пациентов с ревматическими заболеваниями отмечается развитие сопутствующей патологии. Наиболее часто встречаются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет 2 типа и гастропатии, ассоциированные с приемом нестероидных проти-

воспалительных препаратов (НПВП) [2]. Так, при остеоартрите ишемическая болезнь сердца развивается в 1,73 раза чаще, чем в отсутствие этой патологии [3, 4]. При ревматоидном артрите артериальная гипертензия диагностируется в 83,1% случаев, ишемическая болезнь сердца – в 10,2% [5–7].

У пациентов с ревматическими заболеваниями развитие инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения, внезапная смерть на десять лет опережают наступление указанных событий в общей популяции.

Замедление прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и дальнейшее снижение сердечно-сосудистого риска возможны в случае достижения медикаментозной ремиссии основного заболевания, при сочетанном применении противоревматических препаратов и статинов.

При ревматоидном артрите, остеоартрите, анкилозирующем спондилите и неспецифической боли в спине в качестве анальгетиков, как правило, назначают нестероидные противовоспалительные препараты [8].

Так, показаниями для применения пероральных форм НПВП у больных остеоартритом являются [10, 11]:

- сильная боль в суставе при клинических признаках локального синовита (боль, припухлость, повышение местной температуры);
- отсутствие адекватного ответа на применение локальных трансдермальных форм НПВП и парацетамола.

Необходимо отметить, что при выборе НПВП необходимо учитывать ряд факторов: эффективность, переносимость и безопасность [9].

Действие большинства НПВП реализуется за счет подавления активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин, тромбоксан.



На сегодняшний день идентифицированы две основные изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Они играют разную роль в регуляции многих физиологических адаптационных и патофизиологических процессов. В частности, установлена протективная роль ЦОГ-1 в поддержании физиологических процессов и роль ЦОГ-2 в индукции и поддержании воспаления. Данные об участии ЦОГ-2 в индукции и поддержании воспалительного процесса стали предпосылкой для разработки новых НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2, ассоциирующихся с меньшим риском развития желудочно-кишечных осложнений.

В настоящее время НПВП подразделяют на три группы:

- неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2;
- селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые в меньшей степени оказывают влияние на ЦОГ-1;
- высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, практически не действующие на ЦОГ-1.

Неселективные ингибиторы ЦОГ, или традиционные НПВП, такие как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, пироксикам, оказывают обезболивающий, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты. Однако на фоне их применения могут развиваться нежелательные явления вследствие блокады синтеза ЦОГ-1. Простагландины  $E_2$  и  $I_2$ , которые синтезируются с участием ЦОГ-1 в желудочно-кишечном тракте, признаны цитопротекторами слизистой оболочки за счет снижения секреции париетальными клетками желудка соляной кислоты, улучшения кровотока и стимуляции выработки слизи. С участием ЦОГ-1 также происходит синтез тромбосана  $A_2$  в тромбоцитах, обладающего вазоконстрикторным и проагрегантным свойствами.

НПВП, блокируя синтез ЦОГ-1, могут повреждать слизистую оболочку желудка и кишечника и нарушать агрегацию тромбоцитов. В связи с этим наиболее частыми побочными эффектами на фоне их приема являются НПВП-гастропатии (эрозивно-язвенные пораже-

ния желудочно-кишечного тракта, в первую очередь антрального отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки) и их осложнения (перфорации, кровотечения) (рис. 1, табл. 1) [9, 10].

К факторам риска развития желудочно-кишечных побочных эффектов относятся пожилой возраст (старше 75 лет), язвенный анамнез, сочетанное применение глюкокортикостероидов, тяжелые сопутствующие заболевания, прием высоких доз НПВП или одномоментное применение нескольких НПВП.

Для профилактики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий используются ингибиторы протонной помпы (Омез в дозе 20–40 мг/сут, рабепразол в дозе 20–40 мг/сут, Ланзап в дозе 30–60 мг/сут), синтетические аналоги простагландина  $E$ , мизопростол и др. Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамо-

тидин) применяются редко из-за низкой эффективности.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 достоверно реже вызывают развитие НПВП-гастропатий. При этом по противовоспалительному и обезболивающему эффектам они сопоставимы с неселективными НПВП. Согласно современным рекомендациям, ингибиторы ЦОГ-2 следует назначать в следующих случаях [12, 13]:

- необходимость длительного приема НПВП;
- возраст пациентов старше 65 лет при наличии язвенных осложнений в анамнезе;
- одновременный прием глюкокортикостероидов и/или антикоагулянтов при наличии сопутствующих тяжелых заболеваний.

Способность НПВП повышать риск развития острого панкреатита была подтверждена в многочисленных исследованиях [14]. Прием НПВП увеличивал вероятность

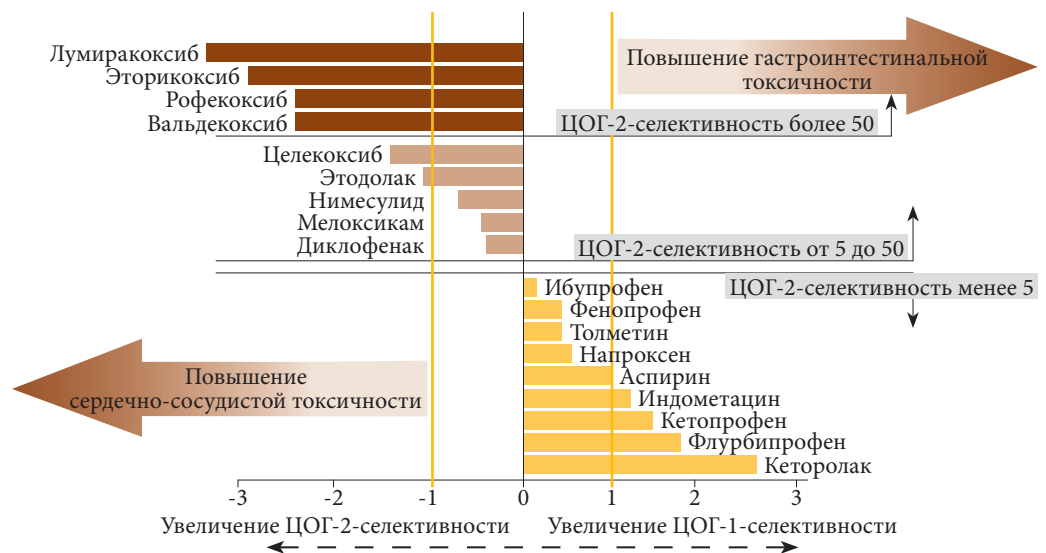


Рис. 1. Распределение препаратов по степени селективности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Таблица 1. Риск развития кровотечений в желудочно-кишечном тракте при использовании различных НПВП

Препарат	Относительный риск развития кровотечения
Ибупрофен	2,1
Диклофенак	2,7
Кетопрофен	3,2
Напроксен	4,3
Нимесулид	4,4
Индометацин	5,5
Пироксикам	9,5
Кеторолак триметамин	24,7



развития острого панкреатита. Так, отношение шансов (ОШ) составило 2,7 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 2,4–3,0. При этом риск оказался максимальным при использовании диклофенака – ОШ 5,0 (95% ДИ 4,2–5,9).

Другой нежелательной реакцией на фоне длительного применения

НПВП является нефропатия. Установлено, что ингибирование ЦОГ-1 приводит к снижению клубочковой фильтрации, а ингибирование ЦОГ-2 – замедлению реабсорбции натрия у здоровых добровольцев и лиц пожилого возраста. Это обуславливает нарушение электролитного баланса. НПВП-индуциро-

ванный электролитный дисбаланс встречается почти у четверти больных. В сочетании со снижением уровня сосудорасширяющего простаглицлина он способствует увеличению артериального давления и, следовательно, риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Снижением уровня простаглицлина, участвующего в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также неблагоприятно возникают гиперкалиемии на фоне длительного применения НПВП [9]. Опасность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, вплоть до катастрофических – инфаркта и инсульта, не всегда принимается во внимание в должной степени. Многолетний опыт применения разных НПВП свидетельствует, что они неблагоприятно влияют на артериальное давление, повышают риск развития тромботических осложнений и фибрилляции предсердий.

Риск развития тромботических осложнений при использовании различных НПВП представлен в табл. 2 [13]. В основе повышения такового на фоне применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 лежит нарушение баланса между тромбосаном и простаглицлином, регулирующими эндотелиальную функцию и агрегацию тромбоцитов.

Среди неселективных ингибиторов ЦОГ-2 самый высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы демонстрирует диклофенак. Наиболее безопасным из группы неселективных ингибиторов ЦОГ-2 признан напроксен [13].

Доказано, что НПВП снижают эффективность антигипертензивной терапии [11, 12].

Кроме того, установлено, что одни НПВП (индометацин и ибупрофен) обладают способностью отменять антитромботический эффект низких доз аспирина, другие (кетопрофен, диклофенак, а также селективные ингибиторы ЦОГ-2) – не оказывают указанного воздействия.

Взаимодействие лекарственных средств имеет существенное клини-

**Таблица 2. Развитие тромботических осложнений при использовании различных НПВП, ОШ (95% ДИ)**

Препарат	Инфаркт миокарда	Инсульт	Сердечно-сосудистая смерть	Суммарный риск осложнений
Напроксен	0,8 (0,37–1,67)	1,76 (0,91–3,30)	0,98 (0,41–2,37)	1,23 (0,71–2,12)
Ибупрофен	1,61 (0,50–5,77)	3,36 (1,00–11,60)	2,39 (0,69–8,64)	1,77 (0,73–4,30)
Диклофенак	0,82 (0,29–2,20)	2,86 (1,09–8,36)	1,98 (1,48–12,7)	2,31 (1,00–4,95)
Целекоксиб	1,35 (0,71–2,72)	1,12 (0,60–2,06)	2,07 (0,98–4,55)	1,50 (0,96–2,54)
Эторикоксиб	0,75 (0,23–2,39)	2,67 (0,82–8,72)	4,07 (1,23–15,70)	2,29 (0,94–5,71)

**Таблица 3. Взаимодействие НПВП с разными группами лекарственных средств**

Группа препаратов	Результат взаимодействия	Рекомендация
Антикоагулянты непрямого действия	Повышение риска желудочно-кишечного кровотечения	Динамическое наблюдение за побочными эффектами
β-блокаторы	Снижение антигипертензивного эффекта	Контроль артериального давления
Вакцины	Уменьшение эффекта вакцин	-
Диуретики калийсберегающие (триамтерен)	Риск развития гиперкалиемии	Контроль функции почек, электролитного состава крови
Диуретики тиазидные и петлевые	Снижение натрийуретического и антигипертензивного эффектов диуретиков	Коррекция дозы диуретиков
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Снижение антигипертензивного эффекта, повышение риска нефротоксичности и гиперкалиемии	Контроль артериального давления, функции почек, уровня калия
Салицилаты	Уменьшение эффекта салицилатов	Коррекция дозы салицилатов
Фторхинолоны	Повышение риска судорог	Контроль побочных эффектов

**Таблица 4. Взаимодействие НПВП с конкретными лекарственными средствами**

Препарат	Результат взаимодействия	Рекомендация
Гидралазин	Снижение антигипертензивного эффекта	Контроль артериального давления
Лития препарат	Снижение почечного клиренса лития	Коррекция дозы лития
Метотрексат	Снижение выведения метотрексата почками	Избегать комбинации в дни приема метотрексата
Производные сульфаниламочевин	Торможение метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта	Избегать приема НПВП, если возможно, или строго контролировать уровень глюкозы в крови
Дигоксин	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности*	Избегать приема НПВП, если возможно, или строго контролировать клиренс креатинина и концентрацию дигоксина в крови
Циклоспорин	Потенцирование нарушения функции почек, повышение уровня диклофенака в сыворотке крови	Контроль функции почек

\* При нормальной функции почек взаимодействие менее вероятно.



ческое значение не только в отношении уровня их эффективности, но и в отношении риска возникновения нежелательных явлений и осложнений. Взаимодействие НПВП с препаратами других групп, применяемых в ревматологии, представлено в табл. 3 и 4 [4].

Тактика применения НПВП при наличии риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы представлена на рис. 2 [3]. При назначении НПВП коморбидным пациентам необходимо помнить следующее:

- применение пероральных НПВП ассоциируется с трех-пятикратным увеличением риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе перфорации пептической язвы, обструкции и кровотечения;
- использование гастропротекторных средств, таких как ингибиторы протонной помпы, может снизить риск развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта на 50–60%;
- повышению риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта способствуют такие факторы, как пожилой возраст, пептическая язва в анамнезе, сопутствующее лечение глюкокортикостероидами, аспирином или антикоагулянтами;
- назначения пероральных НПВП следует избегать у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и другие проявления атеросклероза, атерогенные дислипотеинемии, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, курение);
- ибупрофен нельзя применять одновременно с низкими дозами аспирина в связи с клинически значимым фармакологическим взаимодействием;
- применения пероральных НПВП надо избегать при повышенном риске развития почечных нежелательных явлений (хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и т.д.).



Рис. 2. Терапия НПВП в зависимости от факторов риска поражения желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы

Нестероидные противовоспалительные препараты противопоказаны следующим категориям пациентов:

- ✓ перенесшим аортокоронарное шунтирование, стентирование или другие чрескожные коронарные вмешательства, реконструктивные операции на сонных, мозговых и позвоночных артериях;
  - ✓ с фибрилляцией предсердий (на протяжении всей жизни);
  - ✓ с дестабилизированной хронической сердечной недостаточностью.
- У перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и аортокоронарное шунтирование следует рассмотреть целесообразность применения парацетамола и/или малых доз опиоидов, НПВП либо глюкокортикостероидов в виде параартикулярных или внутрисуставных инъекций.
- Абсолютным противопоказанием для применения НПВП также является совместное применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля, прямых оральных антикоагулянтов.

Одним из самых часто назначаемых нестероидных противовоспалительных препаратов, содержащих нимесулид, является Нимесил®. Нимесулид оказывает выраженный противовоспалительный и анальгетический эффекты при воспалительных ревматических заболеваниях. Кроме того, он обладает хорошим про-

филем гастродуоденальной переносимости.

Нимесулид относится к производным сульфонаниламида и преимущественно ингибирует ЦОГ-2, прежде всего в очаге воспаления. Основным механизмом действия нимесулида (Нимесила) заключается в ингибировании синтеза простагландинов, при этом в зоне воспаления оно интенсивнее.

Метаболизируется препарат в печени при помощи изофермента цитохрома P450 CYP2C9.

Около 50% дозы нимесулида выводится почками.

Важно, что у лиц пожилого возраста фармакокинетический профиль нимесулида не изменяется при назначении как однократных, так и многократных (повторных) доз.

Установлено, что скорость элиминации нимесулида не зависит от возраста и пола пациента. Она не уменьшается при умеренно выраженном нарушении функции почек. При повторном приеме препарата кумуляции не наблюдается [15].

Период полураспада нимесулида колеблется от 1,8 до 4,7 часа, но ингибция ЦОГ-2 сохраняется по меньшей мере в течение восьми часов, а в синовиальной жидкости – 12 часов после недельного перорального приема в суточной дозе 200 мг [5].

Помимо основного механизма действия нимесулид и его активный метаболит 4-гидроксинимесу-



сулид обладают антиоксидантной активностью. Они подавляют образование свободных радикалов, угнетая экспрессию миелопироксидазы и тормозя экспрессию протеиназ, что позволяет прогнозировать высокую эффективность при поражении суставов, сопровождающемся острым синовитом [15].

В отличие от других НПВП нимесулид оказывает хондропротективный эффект. В исследованиях *in vitro* нимесулид продемонстрировал способность снижать уровень матричных металлопротеиназ [16]. Кроме того, установлено, что нимесулид может ингибировать свободные радикалы, сформированные хондроцитами во время артритаического процесса, а также интерлейкины 1, 5, 6 и фактор апоптоза хондроцитов, что в совокупности определяет выраженное протективное действие в отношении хрящевой ткани [16].

В многочисленных исследованиях подтверждена эффективность нимесулида в лечении острой боли любой этиологии [10–23], в частности острой боли в спине и пояснице [24, 25], при остеоартрите [26, 27], ревматоидном артрите [28, 29], подагрическом артрите [30] и анкилозирующем спондилите [31–32].

При этом у пациентов с ревматическими заболеваниями, получавших нимесулид, риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта был ниже, чем у применявших другие НПВП. Так, в когортном исследовании, включавшем 588 827 пациентов, которым были назначены НПВП с 2001 по 2008 г., продемонстрирован более низкий относительный риск поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении рофекоксиба, целекоксиба и нимесулида, чем при использовании напроксена, ибупрофена, диклофенака, а также кетопрофена, пироксикама и кеторолака, – менее 2, от 2 до 5 и более 5 соответственно [33]. При этом относительный риск возникновения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта для всех НПВП в данном исследовании составил 3,28 (95% ДИ 2,86–3,76).

Важно отметить, что в большинстве стран нимесулид назначается как анальгетическое средство на срок менее двух недель, в нашей стране преимущественно используется при хронических воспалительных ревматических заболеваниях в течение длительного периода. В связи с этим интерес могут представлять результаты ретроспективного анализа эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта, выполненных в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР) в 2011–2013 гг. пациентам с различными ревматическими заболеваниями, которые получали нимесулид не менее месяца до проведения фиброгастроуденоскопии [34]. В качестве контроля были использованы результаты эндоскопических исследований, проведенных в этот же период всем пациентам, получавшим другие неселективные НПВП не менее месяца. Суммарно за три года эндоскопические исследования были выполнены 1048 пациентам, соответствовавшим критериям отбора и принимавшим нимесулид, а также 816 пациентам, использовавшим другие неселективные НПВП (диклофенак, кетопрофен, индометацин, ацеклофенак и ибупрофен). Незначительное число больных регулярно получали пироксикам, теноксикам, кеторолак или метамизол. Общее число лиц с эрозиями или язвами в группе нимесулида составило 244 (23,3%), в группе других НПВП – 272 (33,3%) ( $p < 0,001$ ). При этом единичные эрозии чаще встречались на фоне терапии нимесулидом. Множественные эрозии и особенно язвы в данной группе выявлялись значительно реже. Так, на фоне приема нимесулида язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки регистрировалась у 46 (4,4%) пациентов, других НПВП – у 119 (14,6%) [34]. Согласно полученным данным, нимесулид не увеличивает сердечно-сосудистый риск у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14]. В ходе отечественных исследований не выявлено дестабилизации артериальной гипертензии или ге-

модинамики на фоне его применения. Кроме того, ретроспективный анализ частоты развития побочных эффектов у 322 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, принимавших нимесулид не менее года до поступления в клинику НИИР и продолживших его прием в течение всего периода госпитализации, показал, что длительный прием нимесулида не ассоциировался не только с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, но и с существенным нарастанием частоты гепатотоксических реакций. Большую часть пациентов составляли женщины (из них 18,6% в возрасте 65 лет и старше), страдавшие ревматоидным артритом и имевшие множественные коморбидные заболевания. Так, у 16% диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 10% – сопутствующие заболевания гепатобилиарной зоны (желчнокаменная болезнь) и язвенная болезнь в анамнезе [35]. Более трети пациентов помимо нимесулида получали глюкокортикостероиды и цитотоксические препараты. У 10,6% пациентов сочетание ревматического заболевания с ишемической болезнью сердца стало причиной длительного комбинированного приема нимесулида и низких доз ацетилсалициловой кислоты.

Наиболее значимым класс-специфическим осложнением, связанным с использованием нимесулида, признано язвенное поражение желудочно-кишечного тракта – 13,3% обследованных. Дестабилизация или развитие артериальной гипертензии отмечены у 11,7% пациентов, клинически значимое повышение уровня аланинаминотрансферазы – у 2,2% [35].

Результаты крупного эпидемиологического исследования, в которое было включено 397 537 пациентов, получавших различные НПВП, продемонстрировали, что гепатотоксичность нимесулида не превышает таковую других НПВП. Риск гепатотоксичности при расчете на 100 тыс. пациенто-лет составил 35,3 для нимесулида, 39,2 для диклофенака и 44,6 для ибупрофена [36].



В более позднем исследовании, проведенном с участием 461 пациента, получавшего НПВП, показано, что серьезные гепатотоксические осложнения при приеме нимесулида развивались значительно реже, чем при использовании диклофенака и ибупрофена, – у 9, 12 и 18 пациентов соответственно [37].

Наиболее убедительными представляются результаты крупного многоцентрового исследования, проведенного в 57 центрах трансплантации в семи европейских странах [37]. В частности, в нем был установлен сопоставимый риск острого повреждения печени, приводящего к трансплан-

тации, для всех НПВП. В данном исследовании риск оценивался как число трансплантаций, связанных с острым поражением печени, на 1 млн лет лечения. Для всех НПВП в среднем он составил 1,59 (95% ДИ 1,1–2,2): для ибупрофена – 2,3 (95% ДИ 1,2–3,9), для нимесулида – 1,9 (95% ДИ 0,8–3,7), для диклофенака – 1,6 (95% ДИ 0,6–3,4), для кетопрофена – 1,6 (95% ДИ 0,3–4,5).

Анализ спонтанных сообщений о нежелательных явлениях при применении нимесулида в зарубежной и отечественной клинической практике позволяет сделать вывод о том, что спектр осложнений, возникавших

на фоне его приема, соответствует спектру нежелательных реакций, свойственных другим НПВП, и их частота относительно мала [38].

Исходя из сказанного выше, можно сделать вывод, что нимесулид является эффективным и безопасным препаратом для лечения различных ревматических заболеваний, характеризующихся развитием острой и хронической боли. Он отличается быстрым началом анальгетического и противовоспалительного действия, а также оптимальным соотношением «польза/риск» [16].

Нимесулид может стать оптимальным выбором для коморбидных пациентов. ☺

## Литература

1. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики // Терапевтический архив. 2009. № 6. С. 5–10.
2. Мазуров В.И. Клиническая ревматология. М.: Е-пото, 2021. С. 7–15.
3. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
4. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-пото, 2017.
5. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. СПб., 2017.
6. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 2. С. 120–124.
7. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 3. С. 283–289.
8. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.
9. Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2 // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 6. С. 600–606.
10. Лиля А.М., Алексеева Л.М., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита // Современная ревматология. 2019. Т. 13. № 2. С. 4–8.
11. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года // РМЖ. 2019. № 4. С. 2–6.
12. Елисеев М.С. Нимесулид: основные механизмы действия и безопасность // РМЖ. 2008. № 24. С. 1630–1633.
13. Каратеев А.Е. Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений // Современная ревматология. 2016. Т. 10. № 2. С. 70–77.
14. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications // Ther. Adv. Drug Saf. 2017. Vol. 8. № 6. P. 173–182.
15. Kullich W., Fagerer N., Schwann H. Effect of the NSAID nimesulide on the radical scavenger glutathione S-transferase in patients with osteoarthritis of the knee // Curr. Med. Opin. 2007. Vol. 23. № 8. P. 1981–1986.
16. Kress H., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // Curr. Med. Res. Opin. 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.
17. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Периартикулярная патология плечевого сустава: диагностика и лечение // Фарматека. 2012. № 10. С. 31–34.
18. Олюнин Ю.А. Боль в области шеи и плечевого сустава в практике ревматолога // Современная ревматология. 2012. Т. 6. № 3. С. 32–36.
19. Шавловская О.А. Возможности применения препарата Найз® (нимесулид) в клинической практике // РМЖ. 2013. № 10. С. 512–517.



20. Каратеев А.Е. Нимесулид в российской клинической практике: старый друг лучше новых двух // Медицинский совет. 2014. № 5. С. 82–91.
21. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? // Амбулаторная хирургия. 2015. № 1–2. С. 61–67.
22. Греченков А.С., Кондрашенко Е.Н., Бутров А.В. Нимесулид как препарат выбора при лечении боли в амбулаторной практике // Амбулаторная хирургия. 2016. № 3–4. С. 63–68.
23. Куцемелов И.Б., Касаткин В.Ф., Асеев С.А., Шепетюк Г.Г. Некоторые аспекты лечения боли в неврологической и хирургической практике применения нимесулида // Медицинский совет. 2016. № 11. С. 124–127.
24. Камчатнов П.Р., Радых Б.В., Кутенев А.В., Казаков А.Ю. Возможность применения нимесулида (Найз) у больных с неспецифической болью в нижней части спины // РМЖ. 2009. № 20. С. 1341–1344.
25. Доронина О., Доронин Б., Доронин В. Боль в спине: применение нестероидных противовоспалительных препаратов (найз, кеторол) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. Т. 4. № 2. С. 88–91.
26. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Найз в лечении хронических заболеваний суставов // РМЖ. 2012. № 23. С. 1177–1184.
27. Стародубцева И.А. Остеоартроз. Новые подходы к терапии // Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2015. № 3–4. С. 59–60.
28. Сизова Л.В., Багирова Г.Г., Чернышева Т.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности диклофенака и нимесулида у больных ранним ревматоидным артритом // Клиническая медицина. 2009. № 10. С. 63–67.
29. Етобаева И.Г., Чукаев С.А., Архипова Э.В. и др. Фармакоэкономические аспекты применения нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в терапии ревматоидного артрита // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–4. С. 740–743.
30. Умурова Н.М., Мухаммадова Х.Х. Сравнительная эффективность препарата «НАЙЗ» (нимесулид) и диклофенака натрия при подагрическом артрите // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016. № 3-3. С. 168–169.
31. Башкова И.Б., Мадянов И.В. Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики) // РМЖ. 2016. № 2. С. 101–108.
32. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита // Эффективная фармакотерапия. 2016. Выпуск 17. Ревматология. Травматология. Ортопедия. № 1. С. 12–16.
33. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2013. Vol. 22. № 4. P. 365–375.
34. Каратеев А.Е. Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта // Лечащий врач. 2014. № 17.
35. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике // РМЖ. 2009. № 21. С. 1466–1471.
36. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // BMJ. 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
37. Gulmez S., Larrey D., Pageaux G. et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational casepopulation SALT study // Drug Saf. 2013. Vol. 36. № 2. P. 135–144.
38. Каратеев А.Е., Журавлева М.В. Анализ спонтанных сообщений российских врачей о неблагоприятных реакциях, возникших на фоне приема нимесулида: гепатотоксические осложнения очень редки // Эффективная фармакотерапия. 2015. Выпуск 21. Ревматология. Травматология. Ортопедия. № 2. С. 4–12.

## Rational Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Comorbid Patients with Rheumatic Diseases: Emphasis on Nimesulide

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof., V.I. Mazurov, Academician of RAS, MD, PhD, Prof.

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

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

*According to international and national standards of treatment, the main analgesic agents for rheumatic diseases are non-steroidal anti-inflammatory drugs. They should be prescribed as topical therapy at the stages of diagnosis and differential diagnosis in order to achieve not only analgesic, but as well anti-inflammatory effect.*

*Nimesulide is recognized as one of the most preferred nonsteroidal anti-inflammatory drugs for such patients.*

*The drug is being characterized not only by high efficiency, but also by a high safety profile in relation to the gastrointestinal tract, kidneys and cardiovascular system.*

*The article presents data from international and Russian cohort studies on the efficacy and safety of nimesulide as a long-term analgesic therapy in comorbid patients with rheumatic diseases.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, topical therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, comorbid conditions, nimesulide



# 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)



**Диалог с экспертом**



**1000+** онлайн-участников

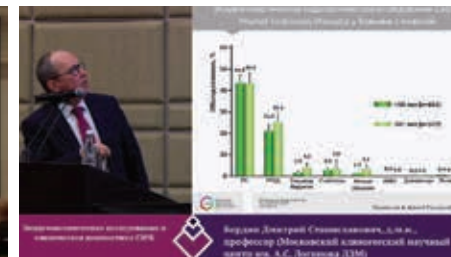


**Изображения в 2 окна** (презентация, спикер)



**700+** просмотров записи вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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

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





# Коморбидные хронические вирусные инфекции в современной ревматологии: взгляд на проблему

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., М.А. Литвинова, Г.М. Тарасова, к.м.н.

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

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Литвинова М.А., Тарасова Г.М. Коморбидные хронические вирусные инфекции в современной ревматологии: взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 7. С. 48–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-7-48-54

*В современной ревматологической практике по-прежнему сохраняет актуальность проблема коморбидных хронических вирусных инфекций. Это связано как с наличием аутоиммунного ревматического заболевания, так и с необходимостью применения препаратов иммуносупрессивного действия. В статье подробно рассмотрены коморбидные хронические инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С, вирусом герпеса, вирусом папилломы человека, паповавирусом JC. Проанализирована частота их развития при использовании разных базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов. Показана значимость превентивных мероприятий при лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний.*

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, хронический вирусный гепатит В и С, герпесвирусные инфекции, вирус папилломы человека, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вакцинопрофилактика

## Введение

В современной ревматологии проблема инфекционной, в частности вирусной, патологии стоит достаточно остро. Прежде всего это обусловлено участием различных инфекционных агентов в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Этиологическая связь ИВРЗ с вирусной инфекцией дебатирована в литературе на протяжении многих лет. На сегодняшний день уже не вызывает сомнений значимость вирусной инфекции в развитии реактивных вирус-ассоциированных артритов. Обсуждается ее роль в инициации узелкового полиартери-

ита, болезни Шенлейна – Геноха, антифосфолипидного синдрома и др. Кроме того, многие вирусные инфекции имеют сходную с ИВРЗ клиническую симптоматику. Сочетание артрита с лихорадкой и эритематозными высыпаниями нередко выявляется в преджелтушной стадии гепатита В. При гепатите С артриты/артралгии, васкулит, феномен Рейно, криоглобулинемия, ревматоидный фактор и антиядерные антитела в сыворотке крови отмечаются в 50% случаев. У больных с инфекцией, вызванной парвовирусом В19, обнаруживают кожный васкулит, артрит, протекающий с поражением мелких суставов

кистей, подобно ревматоидному артриту (РА), а также лабораторные иммунопатологические феномены (ревматоидный фактор, антиядерные антитела, антитела к фосфолипидам). Симптоматика поражения опорно-двигательного аппарата имеет место у 17% пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне агрессивной антиретровирусной терапии.

Особого внимания также заслуживает проблема развития коморбидных вирусных инфекций, которые оказывают значительное влияние на морбидность и летальность при ИВРЗ. У пациентов с коморбидными вирусными инфекциями требуется модификация тактики курации, особенно при получении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), рациональное применение средств, назначаемых с терапевтической и/или профилактической целью. Ниже представлены данные о значимости основных коморбидных хронических вирусных инфекций в ревматологической практике.

## Хронические вирусные гепатиты

**Гепатит В.** Приблизительно треть населения имеет маркеры перенесенной инфекции, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B Virus – HBV),



около 300 млн – маркеры текущей хронической HBV-инфекции, отличающейся широким спектром клинических вариантов и исходов [1].

В соответствии с номенклатурой, принятой экспертами Европейской ассоциации по изучению болезней печени в 2017 г., выделено пять фаз естественного течения хронической HBV-инфекции, характеризующихся присутствием или отсутствием в крови маркера репликации вируса гепатита В (HBeAg), степенью активности аланиновой аминотрансферазы и уровнем вирусемии, а также определенной гистологической картиной [2]. Диагноз формулируется в конкретный момент времени. При этом необходимо учитывать возможность перехода одной фазы в другую и необязательность точной их последовательности.

Хроническая HBV-инфекция в европейских странах встречается у 0,4–10,7% пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, в странах Азии – у 0,4–37,8%. Маркеры перенесенной (past) или разрешившейся (resolved) HBV-инфекции выявляются гораздо чаще – в 7,3–26,3% случаев в Европе и 8,5–68,8% случаев в Азии [3–14].

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа установлена значимая ассоциация РА с хронической HBV-инфекцией (относительный риск (ОР) 1,89 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,55–2,29;  $p < 0,001$ ) [15]. Поэтому всех больных РА рекомендуется обследовать на наличие HBV-инфекции.

Случаи реактивации HBV-инфекции описаны практически для всех ГИБП и таргетных БПВП (тБПВП), зарегистрированных в нашей стране. Установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ( $p = 0,008$ ) [11]. Применение ритуксимаба (РТМ) у не получавших противовирусную HBV-профилактику характеризо-

### Стратификация риска развития HBV-инфекции

HBV-статус	сБПВП*, ГКС в низких дозах	иФНО-α, иИЛ-6/иИЛ-6Р, АБА, ТОФА	РТМ и ГКС
HBs-АГ (+)	Низкий/умеренный	Высокий	Чрезвычайно высокий
HBs-АГ (-) Hbc-АГ (+) HBV-ДНК (+)	Низкий/умеренный		Высокий
HBs-АГ (-) Hbc-АГ (+) HBV-ДНК (-) HBs-АГ (+)	Очень низкий	Низкий	Умеренный

\* Метотрексат, лефлуноמיד.

Примечание. иИЛ-6 – ингибиторы интерлейкина 6, иИЛ-6Р – ингибиторы рецепторов интерлейкина 6, АБА – абацаепт, Hbc-АГ – антитела к сердцевинному антигену, HBV-ДНК – вирусная нагрузка.

валось максимальным риском реактивации гепатита В по сравнению с использованием других ГИБП (ОР 16,5 (95% ДИ 1,82–149,70);  $p = 0,013$ ) [16]. В соответствии с современными рекомендациями для оценки риска реактивации HBV-инфекции у всех больных ИВРЗ перед назначением иммуносупрессивной терапии необходимо определять несколько маркеров гепатита В (таблица) [17].

Терапия ГИБП/тБПВП у лиц с ИВРЗ и хронической HBV-инфекцией может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [18]. Выбор и длительность их применения зависят от планируемой продолжительности терапии и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога.

Противовирусные препараты применяют за одну-две недели до начала терапии ГИБП/тБПВП и по меньшей мере в течение 6–12 месяцев по ее окончании. В процессе лечения обязательно мониторинг титров антител к поверхностному антигену (HBs-АГ), уровня вирусемии и трансаминаз каждые четыре – восемь недель. Снижение титра HBs-АГ в сыворотке крови при латентной HBV-инфекции считается первым предвестником обратной сероконверсии в поверхностный («австралийский») антиген (HBs-АГ) и реактивации процесса [19].

**Hepatitis C.** До недавнего времени данные о значении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus – HCV), в тактике ведения больных ИВРЗ были неполными и противоречивыми. Интерес к этой проблеме значительно возрос в связи с разработкой и внедрением в клиническую практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), позволяющих достичь высоких показателей устойчивого вирусологического ответа и избежать применения интерферона и рибавирина. В 2019 г. эксперты Итальянского общества ревматологов и Итальянского общества инфекционных и тропических болезней опубликовали согласительные рекомендации о курации пациентов с гепатитом С и РА [20]. Основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему:

- HCV-АТ следует определять у всех больных РА на момент постановки диагноза и до начала лечения БПВП и ГИБП. Вирусную нагрузку (HCV-РНК) надо оценивать у всех HCV-позитивных, а также у HCV-негативных пациентов с клиническими и лабораторными признаками патологии печени или наличием последней в анамнезе;
- для всех HCV-инфицированных больных РА следует предусматривать эрадикацию вируса с помощью ПППД до начала терапии БПВП/ГИБП. Применение ПППД не сочетают с терапией



БПВП/ГИБП, так как отсутствуют данные о безопасности их совместного использования;

- гидроксихлорохин при циррозе печени классов А и В по классификации Чайльда – Пью и сульфасалазин при циррозе печени класса А рассматриваются как безопасные препараты. Метотрексат и лефлуномид не рекомендуются при признаках цирроза печени всех классов. Показана анти-НСV-активность циклоспорина А. Ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), в частности этанерцепт, обладают приемлемым профилем безопасности и хорошо переносятся больными с НCV-инфекцией. Профиль безопасности РТМ благоприятный при криоглобулинемии (возможно повышение вирусной нагрузки), однако препарат противопоказан при циррозе печени классов В и С;
- длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) в малых дозах ( $< 10$  мг/сут в пересчете на преднизолон) может негативно повлиять на эволюцию хронической НCV-инфекции;
- данные об отделенной безопасности ГИБП не являются окончательными, поэтому следует рекомендовать тщательный мониторинг функции печени и вирусной нагрузки для всех больных, у которых лечение ПППД невозможно или должно быть отложено.

## Герпесвирусные инфекции

Герпесвирусные инфекции широко распространены и имеют тенденцию к неуклонному росту. Отличительная их черта – полиорганность поражения, что обуславливает многообразие клинических форм, варьирующих от простых кожно-слизистых до угрожающих жизни генерализованных, особенно у больных с врожденными или приобретенными нарушениями иммунитета. В многочисленных работах продемонстрировано увеличение риска развития герпесвирусных

инфекций у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), РА, васкулитами, дерматомиозитами/полимиозитами и другими ИВРЗ по сравнению с контрольной популяцией. Так, согласно данным одномоментного ретроспективного исследования, выполненного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», герпесвирусные инфекции различной локализации занимают второе место после инфекций дыхательных путей по частоте встречаемости у больных различными ИВРЗ [21].

В ходе рандомизированного клинического исследования EXPLORER показано, что у больных СКВ, получавших РТМ, по сравнению с контролем чаще развивались герпесвирусные инфекции, в том числе опоясывающий герпес (Herpes zoster – HZ), однако различия были статистически незначимые (15,4 против 8,0% и 9,55 против 3,40%). У двух третей пациентов герпесвирусные инфекции регрессировали в течение месяца [22].

Тайваньские исследователи установили, что частота тяжелых форм инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (менингоэнцефалит, кератит), у страдавших СКВ была в 3,93 раза выше, чем у лиц в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Независимыми факторами риска развития указанных форм были перенесенные герпесвирусные поражения слизистых оболочек полости рта и гениталий (ОР 2,29;  $p = 0,049$ ), пульс-терапия ГКС (ОР 5,32;  $p < 0,001$ ), суточная доза ГКС  $> 7,5$  мг в эквиваленте преднизолона (ОР 1,59;  $p = 0,024$ ) [23]. По данным турецких ученых, частота развития герпесвирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных РА, получавших иФНО- $\alpha$ , более чем в десять раз превышала таковую среди лечившихся БПВП и составила 5,3 против 0,4 случая на 100 пациенто-лет [24].

В другом ретроспективном когортном исследовании встречае-

мость HZ у больных РА составила 9,96 случая на 1 тыс. пациенто-лет. Независимыми факторами риска развития инфекции признаны пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНО- $\alpha$ , наличие онкопатологии, хронические заболевания легких, недостаточность функции печени и почек [25].

При анализе данных германского регистра биологических препаратов установлено, что HZ-инфекция у больных РА значимо чаще развивалась на фоне терапии иФНО- $\alpha$ , чем при применении стандартных БПВП (сБПВП), – 10,1 и 5,6 случая на 1 тыс. пациенто-лет соответственно ( $p = 0,01$ ). В 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% – потребовалась госпитализация, в 5% – отмечались рецидивы [26].

Согласно метаанализу данных шести регистров, риск развития HZ-инфекции у пациентов с РА при лечении иФНО- $\alpha$  составил 1,56 ( $p = 0,009$ ). Частота тяжелых форм инфекции у данных больных в два – четыре раза превышала таковую у получавших сБПВП (4,29–20,90 и 2,0–5,5% соответственно) [27].

Ингибитор янус-киназ 1, 3 тофацитиниб (ТОФА) также ассоциировался с возрастанием частоты HZ-инфекции. При этом более высокий риск HZ-инфекции отмечен у азиатов (отношение шансов 2,4 (95% ДИ 1,9–3,2)) [28]. При оценке эффективности и безопасности ТОФА в течение 9,5-летнего периода у 4500 больных РА частота развития HZ-инфекции составила 3,4 на 100 пациенто-лет, или 11,7%. В большинстве случаев инфекция протекала в легкой форме. Рецидивы наблюдались с частотой 2,6 на 100 пациенто-лет. Количество случаев возникновения данной инфекции различалось в подгруппах, получавших ТОФА в составе комбинированного лечения, преимущественно с метотрексатом, и в виде монотерапии, – 3,6 и 2,4 на 100 пациенто-лет. Частота развития инфекции также зависела от суточной дозы



препарата – 20 или 10 мг (4,1 против 2,2 на 100 пациенто-лет) [29]. Обобщенные данные о применении ингибиторов янус-киназ ТОФА (n = 5888), барицитиниба (БАРИ) (n = 3520) и упадацитиниба (n = 1736) в рамках клинических исследований фаз II и III продемонстрировали значимое увеличение частоты развития НЗ-инфекции для всей группы препаратов в целом (ОР 1,7 (95% ДИ 1,02–2,83)) и БАРИ в частности (ОР 2,86 (95% ДИ 1,26–6,50)). Зарегистрировано восемь случаев диссеминированной НЗ-инфекции в группах ТОФА и БАРИ, по четыре в каждой, и три в группе плацебо [30]. Потенциальная реактивация латентной НЗ-инфекции на сегодняшний день рассматривается как класс-специфическая нежелательная лекарственная реакция ингибиторов янус-киназ [31]. Так, ТОФА при РА снижает продукцию интерферона  $\gamma$ , способствуя уменьшению его антивирусного эффекта, уменьшает пролиферацию и активацию НЗ-специфических CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, подавляет экспрессию специфических рецепторов CXCR3 на указанных клетках. Вакцинация, выполненная до начала применения препарата, может повысить роль над данной инфекцией [32].

### Вирус папилломы человека

Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Рецидивирующее течение, в ряде случаев вследствие реактивации вируса, и молодой возраст заболевших ставят проблему ее лечения в число наиболее актуальных для специалистов различного профиля.

Бразильские исследователи изучили распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ и оценили факторы риска развития, включая применение иммуносупрессоров. Для выявления ДНК ВПЧ проведены тесты, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для тестов послужили образцы ДНК, полученные из цер-

викальных мазков 173 пациенток с СКВ и 217 женщин контрольной группы, которые проходили обследование на предмет выявления цитопатологии. Генотипирование ВПЧ проведено с применением методов типоспецифической ПЦР, ПЦР-ПДРФ и/или секвенирования ДНК. Несмотря на значительно меньшее количество факторов риска, у пациенток с СКВ заболеваемость ВПЧ оказалась практически в три раза выше, чем у женщин в контрольной группе, – 20,2 и 7,3% (p = 0,0001). Проанализированы значимые ассоциации уровня инфицированности с иммуносупрессивной терапией. В группе ВПЧ-позитивных больных СКВ в отличие от таковых без инфекции выявлены более высокие средние кумулятивные дозы циклофосфида (10,1 и 7,67 г, p = 0,049) и преднизолона (38,1 и 20,2 г, p = 0,02). В связи с высокой распространенностью ВПЧ среди пациенток с СКВ и возрастанием заболеваемости при применении иммуносупрессоров предложено увеличить количество плановых обследований с целью раннего выявления рака шейки матки у женщин с СКВ [33].

### Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – тяжелое, как правило, фатальное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, вызванное паповавирусом JC. Данный паповавирус принадлежит к группе ДНК-содержащих полиомавирусов. Вопреки распространенному заблуждению вирус JC не связан с синдромом Крейтцфельда – Якоба. Свое название он получил по инициалам больного (John Cunningham), у которого был впервые выделен в 1971 г. [34].

Частота серопозитивных лиц в популяции составляет около 80%, предполагается возможность латентной персистирующей инфекции. Реактивация вируса и развитие клинически манифест-

ного заболевания наблюдаются только при нарушении клеточного иммунитета.

При анализе репрезентативной выборки из национальной базы данных о госпитализированных в США в 1997–2005 гг. установлено, что частота развития ПМЛ при СКВ, РА и других ИВРЗ составила 4,0, 0,4 и 2,0 случая на 100 тыс. больных [35].

Особого внимания заслуживает информация о развитии ПМЛ при лечении ГИВП, в том числе у больных ИВРЗ. Так, в 2006 г. на сайте Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) сообщалось о двух случаях ПМЛ у больных СКВ при лечении РТМ. После этого эксперты FDA обязали фармкомпанию внести соответствующие дополнения в инструкцию по применению препарата. В 2010 г. в базе данных AERS было идентифицировано 34 случая возникновения ПМЛ при ИВРЗ: 17 – при СКВ, десять – при РА, четыре – при васкулитах, три – при дерматомиозите. РТМ получали 14 пациентов (пять с СКВ, шесть с РА, два с криоглобулинемическим васкулитом и один с дерматомиозитом), иФНО- $\alpha$  – шесть, в том числе пять в качестве стартовой терапии с последующим назначением РТМ. Из 14 больных, леченных РТМ, десять получали как минимум один БПВП. В 19 случаях применяли только БПВП, в 14 из них – алкилирующие препараты [36]. Двумя годами позже в этой же базе данных фигурировали 26 случаев верифицированной ПМЛ, развившейся в рамках ИВРЗ при лечении РТМ. Симптоматика появлялась в среднем через 15 и 5 месяцев после первой и последней инфузии РТМ соответственно [37].

Испанские ученые представили случай развития ПМЛ у больного с антисинтетазным синдромом при лечении РТМ [38].

Опубликованы сообщения о развитии ПМЛ у пациентов с РА, получавших инфликсимаб [39], этанерцепт [40], адалимумаб [41], тоцилизумаб [42], метотрексат



[43], лефлуномид [44], а также с СКВ на фоне терапии микофенолата мофетилом [45] и белимабом [46].

Основные клинические симптомы ПМЛ: головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройство чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепно-мозговых нервов.

Диагноз ПМЛ верифицируют при проведении магнитно-резонансной томографии (множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга) и выявлении JC-вируса в клетках спинномозговой жидкости. Специфическое лечение патологии не разработано.

Таким образом, за больными ИВРЗ, получающими ГИБП, при развитии новой неврологической симптоматики требуется более тщательное наблюдение [47].

## Вакцинация

В 2020 г. опубликован обновленный вариант рекомендаций экспертов Европейской антиревматической лиги по вакцинации больных ИВРЗ [48]. Основанием для внесения изменений стали результаты клинических исследований и мнение экспертов.

Положения указанных рекомендаций, которые имеют отношение к теме настоящей статьи, представлены ниже.

1. Вакцинирование следует назначать преимущественно до

планируемой иммуносупрессии, в частности анти-В-клеточной терапии.

2. Инактивированные вакцины могут быть показаны на фоне терапии ГКС и БПВП/ГИБП.

3. Живые аттенуированные вакцины больным с ИВРЗ назначаются с осторожностью.

4. Вакцинация против гепатитов А и В показана больным ИВРЗ из группы риска (путешествие или проживание в эндемических регионах, медицинский персонал, инфицированные родственники, проживающие совместно с пациентом, в/в наркомания, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с инфекцией, обусловленной вирусом гепатита В (инфицированные иглы, укушенные раны и т.д.), проводится бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

5. Вакцинация против Herpes zoster может быть рассмотрена для больных ИВРЗ из групп высокого риска (дерматомиозит/полимиозит и СКВ) в любом возрасте.

6. Больные ИВРЗ, в частности СКВ, должны вакцинироваться против ВПЧ в соответствии с рекомендациями для общей популяции.

В дополнение к вышеизложенному следует отметить, что в 2019 г. эксперты медицинского совета при Национальном фонде борьбы с псориазом опубликовали систематический обзор и разработанные на его основе рекомендации по применению рекомбинантной

вакцины против HZ-инфекции (RHZV) у больных псориазом (ПсО) и псориазическим артритом (ПсА) [49].

Основные положения данных рекомендаций следующие.

1. RHZV предпочтительнее, чем живая аттенуированная вакцина, при ПсО/ПсА.

2. По возможности RHZV следует назначать больным ПсО и ПсА до начала системной терапии, вакцина безопасна при терапии БПВП/ГИБП.

3. RHZV следует назначать всем пациентам с ПсО/ПсА старше 50 лет, а также лицам моложе 50 лет, получающим ТОФА, системные ГКС или комбинированную (ГИБП + БПВП) терапию, в связи с повышенным риском HZ-инфекции.

4. Применение RHZV у больных ПсО/ПсА моложе 50 лет, получающих иную иммуносупрессивную терапию, обсуждается в каждом конкретном случае и зависит от оценки индивидуального риска.

## Заключение

На современном этапе проблема коморбидных хронических вирусных инфекций у пациентов ревматологического профиля сохраняет актуальность. Поэтому оценка влияния на их распространение, течение и исход новых методов лечения ИВРЗ представляется одним из важных направлений будущих исследований в области ревматологии. ☺

## Литература

1. *Polaris Observatory Collaborators*. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study // *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2018. Vol. 3. № 6. P. 383–403.
2. *European Association for the Study of the Liver*. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *J. Hepatol*. 2017. Vol. 67. № 2. P. 370–398.
3. *Charpin C., Guis S., Colson P. et al.* Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients // *Arthritis Res. Ther*. 2009. Vol. 11. № 6. R179.
4. *Vassilopoulos D., Apostolopoulou A., Hadziyannis E. et al.* Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection // *Ann. Rheum. Dis*. 2010. Vol. 69. № 7. P. 1352–1325.
5. *Caporali R., Bobbio-Pallavicini F., Atzeni F. et al.* Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010. Vol. 62. № 6. P. 749–754.
6. *Giardina A.R., Ferraro D., Ciccio F. et al.* No detection of occult HBV-DNA in patients with various rheumatic diseases treated with anti-TNF agents: a two-year prospective study // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2013. Vol. 31. № 1. P. 25–30.



7. *Biondo M.I., Germano V., Pietrosanti M. et al.* Lack of hepatitis B virus reactivation after anti-tumour necrosis factor treatment in potential occult carriers with chronic inflammatory arthropathies // *Eur. J. Intern. Med.* 2014. Vol. 25. № 5. P. 482–484.
8. *Ballanti E., Conigliaro P., Chimenti M.S. et al.* Use of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 32 patients // *Drug Dev. Res.* 2014. Vol. 75. Suppl. 1. P. S42–45.
9. *Kato M., Atsumi T., Kurita T. et al.* Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in hepatitis B surface antigen-negative cases // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38. № 10. P. 2209–2214.
10. *Lan J.L., Chen Y.M., Hsieh T.Y. et al.* Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 10. P. 1719–1725.
11. *Tan J., Zhou J., Zhao P., Wei J.* Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs // *Clin. Rheumatol.* 2012. Vol. 31. № 8. P. 1169–1175.
12. *Ye H., Zhang X.W., Mu R. et al.* Anti-TNF therapy in patients with HBV infection – analysis of 87 patients with inflammatory arthritis // *Clin. Rheumatol.* 2014. Vol. 33. № 1. P. 119–123.
13. *Nakamura J., Nagashima T., Nagatani K. et al.* Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Int. J. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 19. № 5. P. 470–475.
14. *Fukuda W., Hanyu T., Katayama M. et al.* Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 6. P. 1051–1056.
15. *Mahroum N., Watad A., Tiosano S. et al.* Chronic hepatitis B viral infection among RA patients – a cross-sectional control study // *Clin. Rheumatol.* 2019. Vol. 38. № 5. P. 1237–1241.
16. *Chen M.H., Chen M.H., Liu C.Y. et al.* Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologics treatment // *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 215. № 4. P. 566–573.
17. *Chen Y.M., Yang S.S., Chen D.Y.* Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: a narrative review // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019. Vol. 52. № 1. P. 1–8.
18. *Koutsianas C., Thomas K., Vassilopoulos D.* Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2020. Vol. 12. ID 1759720X20912646.
19. *Chen Y.M., Chen H.H., Huang W.N. et al.* Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HBeAb-positive rheumatoid arthritis patients: a long-term, real-world observation // *Int. J. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 22. № 6. P. 1145–1151.
20. *Sebastiani M., Milazzo L., Atzeni F. et al.* Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis // *Mod. Rheumatol.* 2019. Vol. 29. № 6. P. 895–902.
21. *Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М. и др.* Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) // *Медицинский совет.* 2019. № 9. С. 86–91.
22. *Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J. et al.* Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. № 1. P. 222–233.
23. *Li T.H., Lai C.C., Wang W.H. et al.* Risk of severe herpes simplex virus infection in systemic lupus erythematosus: analysis of epidemiology and risk factors analysis in Taiwan // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. № 7. P. 941–946.
24. *Inanc N., Direskeneli H.* Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 2006. Vol. 27. № 1. P. 67–71.
25. *McDonald J.R., Zeringue A.L., Caplan L. et al.* Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48. № 10. P. 1364–1371.
26. *Strangfeld A., Listing J., Herzer P. et al.* Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents // *JAMA.* 2009. Vol. 301. № 7. P. 737–744.
27. *Che H., Lukas C., Morel J., Combe B.* Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis // *Joint Bone Spine.* 2014. Vol. 81. № 3. P. 215–221.
28. *Winthrop K.L., Yamanaka H., Valdez H. et al.* Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66. № 10. P. 2675–2684.
29. *Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R. et al.* Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study // *Arthritis Res. Ther.* 2019. Vol. 21. № 1. P. 89.
30. *Bechman K., Subesinghe S., Norton S. et al.* A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* 2019. Vol. 58. № 10. P. 1755–1766.



31. Atzeni F., Talotta R., Nucera V. et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018. Vol. 14. № 11. P. 945–956.
32. Almanzar G., Kienle F., Schmalzing M. et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* 2019. Vol. 58. № 11. P. 2051–2060.
33. Klumb E.M., Pinto A.C., Jesus G.R. et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? // *Lupus.* 2010. Vol. 19. № 13. P. 1485–1491.
34. Padgett B.L., Walker D.L., ZuRhein G.M. et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy // *Lancet.* 1971. Vol. 1. № 7712. P. 1257–1260.
35. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. № 12. P. 3761–3765.
36. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. № 9. P. 3043–3051.
37. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with biologic therapy in rheumatic diseases: strengthening association with rituximab // *Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 66. Suppl. 10. P. 369.
38. Belhassen-Garcia M., Rabano-Gutierrez A., Velasco-Tirado V. et al. Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with antisynthetase syndrome // *Intern. Med.* 2015. Vol. 54. № 5. P. 519–524.
39. Kumar D., Bouldin T.W., Berger R.G. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. № 11. P. 3191–3195.
40. Yamamoto M., Takahashi H., Wakasugi H. et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis // *Mod. Rheumatol.* 2007. Vol. 17. № 1. P. 72–74.
41. Ray M., Curtis J.R., Baddley J.W. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with adalimumab // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 7. P. 1429–1430.
42. Kobayashi K., Okamoto Y., Inoue H. et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis // *Intern. Med.* 2009. Vol. 48. № 15. P. 1307–1309.
43. Lach B., Connolly B., Wuthrich C., Korolnik I.J. Inflammatory infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis // *Neuropathology.* 2014. Vol. 34. № 1. P. 39–44.
44. Rahmlow M., Shuster E.A., Dominik J. et al. Leflunomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *Arch. Neurol.* 2008. Vol. 65. № 11. P. 1538–1539.
45. Molloy E.S. PML and rheumatology: the contribution of disease and drugs // *Cleve. Clin. J. Med.* 2011. Vol. 78. Suppl. 2. P. S28–32.
46. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бенлиста. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 7 февраля 2014 г. № 02И-110/14 // [www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJlGxDt](http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJlGxDt).
47. Molloy E.S., Calabrese C.M., Calabrese L.H. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in the biologic era: prevention and management // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017. Vol. 43. № 1. P. 95–109.
48. 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. Vol. 79. № 1. P. 39–52.
49. Baumrin E., Van Voorhees A., Garg A. et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. Vol. 81. № 1. P. 102–110.

## Comorbid Chronic Viral Infections in Modern Rheumatology: a Look at the Problem

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyova, PhD, M.A. Litvinova, G.M. Tarasova, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

*In modern rheumatology, the problem of comorbid chronic viral infections is still of relevancy. This is due to both the presence of autoimmune rheumatic disease and the need to use immunosuppressive drugs.*

*The article describes in details comorbid chronic infections caused by hepatitis B and C virus, herpes virus, human papillomavirus, papovavirus JC. The frequency of their development with the use of basic anti-inflammatory and genetically engineered biological drugs is analyzed. Shown the importance of preventive measures in the treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases.*

**Key words:** immuno-inflammatory rheumatic diseases, chronic viral hepatitis B and C, herpes-viral infections, human papillomavirus, progressive multifocal leukoencephalopathy, vaccine prophylactics



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

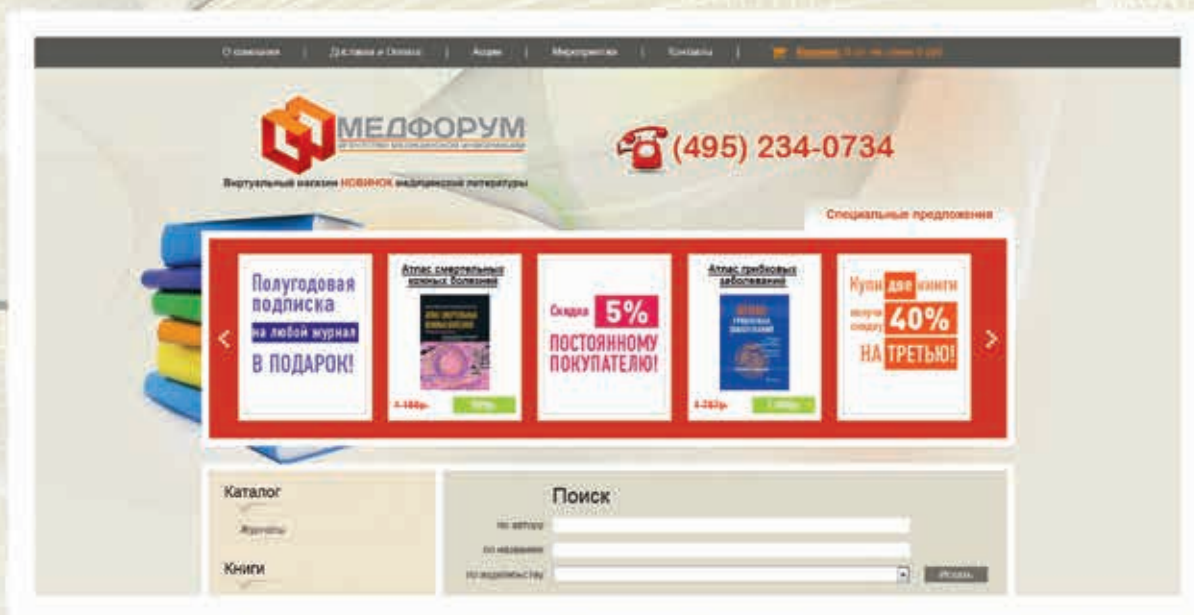
**uMEDp**  
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

**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.*

# Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Реклама

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



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

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



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



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

Реклама

# нимесулид Нимесил®



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



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



🎯 **Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань<sup>4,5</sup>**

🎯 **Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ<sup>6</sup>**

Реклама

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther. 1986; 118 (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. Barracchini, A et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

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

**Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Нимесил®. Показания к применению:** острая боль (в т.ч. боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид 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 компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением АСК или других НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью АСК и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); хронические воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; период после проведения АКШ; лихорадка и/или наличие гриппоподобных симптомов; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и грудное вскармливание; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** АГ, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ИБС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, курение, почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин). Инфекция, вызванная H. pylori, в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота; повышение уровня «печеночных» ферментов.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил® ПИ011439/01-170820.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU\_NIM-02-2021-v1-press. Одобрено 01.2021. Срок действия до 01.2023.

ООО «Берлин-Хем/А.Менарини». 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.

Тел. +7 (495) 785-01-00; факс +7 (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>