

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

21
2015

*ревматология, травматология
и ортопедия № 2*



Клинические исследования

Анализ спонтанных сообщений
российских врачей о неблагоприятных
реакциях на фоне приема нимесулида

Лекции для врачей

Влияние хондропротекторов
на разные звенья патогенеза остеоартроза

Медицинский форум

Ревматоидный артрит: место адалимумаба
в современной стратегии лечения



14th European Congress of Internal Medicine

MOSCOW
Crocus Expo

2015

14–16 October

14-й Европейский конгресс по внутренней медицине

Организаторы

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: www.efim2015.org



Календарь мероприятий РНМОТ

140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

- 2-3 апреля, Пермь
XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
X Национальный конгресс терапевтов
www.congress2015.rnmot.ru
- 16-17 апреля, Нижний Новгород
III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
14th European Congress of Internal Medicine
www.efim2015.org
- 20-21 мая, Пятигорск
XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigorsk2015.rnmot.ru
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону
IV Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2015.rnmot.ru
- 28-29 мая, Барнаул
XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.barnaul2015.rnmot.ru

2015

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Эффективная
фармакотерапия. 21/2015
Ревматология, травматология
и ортопедия. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

Редакционный совет направления

«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, И.А. ЗБОРОВСКАЯ,

Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, Е.Г. ЗОТКИН,

Д.Е. КАРАТЕЕВ, О.М. ЛЕСНЯК,

Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,

Н.В. ЯРЫГИН

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

А. КОЧЕТКОВА (a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер С. НОВИКОВ

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 8000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 57946

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.umedr.ru

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**

Содержание

Клинические исследования

А.Е. КАРАТЕЕВ, М.В. ЖУРАВЛЕВА

Анализ спонтанных сообщений российских врачей

о неблагоприятных реакциях, возникших на фоне приема нимесулида:
гепатотоксические осложнения очень редки

4

Клиническая эффективность

В.В. БАДОКИН

Препараты нимесулида (Нимесан®) в терапии остеоартроза

14

И.Б. БЕЛЯЕВА

Современная фармакотерапия остеоартроза

20

Лекции для врачей

А.Н. КАЗЮЛИН

Воздействие современных хондропротекторов
на различные звенья патогенеза остеоартроза

26

Медицинский форум

Место адалимумаба в современной стратегии фармакотерапии
ревматоидного артрита

34

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for

Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA,

R.M. BALABANOVA, B.S. BELOV,

N.V. CHICHASOVA, L.N. DENISOV,

I.S. DYDYKINA, D.Ye. KARATEYEV,

O.M. LESNYAK, N.V. TOROPTSOVA,

V.I. VASILYEV, N.V. YARYGIN,

N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA,

Ye.G. ZOTKIN

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. KOCHETKOVA

a.kochetkova@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

- A.Ye. KARATEYEV, M.V. ZHURAVLYOVA
Analysis of Spontaneous Reports Provided by Russian Physicians
Regarding Adverse Reactions Occurring after Administration of Nimesulide:
Hepatotoxic Complications Occur Very Rarely 4

Clinical Efficacy

- V.V. BADOKIN
Nimesulide Preparations (Nimesan®) in the Treatment of Osteoarthritis 14
- I.B. BELYAYEVA
Modern Pharmacotherapy of Osteoarthritis 20

Clinical Lectures

- A.N. KAZYULIN
Impact of the Modern Cartilage Protectors on Various Pathogenetic Arms
of Osteoarthritis 26

Medical Forum

- A Place for Adalimumab in Modern Pharmacotherapeutic Strategy
of Rheumatic Arthritis 34



ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская ассоциация радиологов

ПРИ УЧАСТИИ

ESR
CIRS
ESTI
Международного общества скелетной радиологии
Ассоциации медицинских физиков России
Российского общества ядерной медицины
Национального общества нейрорадиологов
Общества интервенционных онкорадиологов
Общества торакальных радиологов
Общества специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
Российской ассоциации маммологов
Общественной организации «Человек и его здоровье»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ



ДО 1 СЕНТЯБРЯ 2015 Г.

Прием тезисов и заявок на доклады

ДО 15 СЕНТЯБРЯ 2015 Г.

Оплата льготной аккредитации
Бронирование и оплата проживания в отеле

ДО 25 ОКТЯБРЯ 2015 Г.

Стандартная предварительная аккредитация

**В РАМКАХ КОНГРЕССА
СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ**

ОСНОВНАЯ ТЕМА

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В ОНКОЛОГИИ

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА

- ✓ Сессии, посвященные применению современных методов медицинской визуализации в онкологии
- ✓ Учебный курс, организованный совместно с Международным обществом скелетной радиологии
- ✓ Секции по торакальной радиологии (совместно с Европейским обществом торакальной радиологии)
- ✓ Съезд Общества специалистов по ядерной медицине
- ✓ Научные сессии по всем разделам лучевой диагностики (современные технологии медицинской визуализации в реализации программ модернизации здравоохранения, в том числе в области сердечно-сосудистых заболеваний, неврологии, травмы, онкологии, фтизиатрии, перинатологии и др.)
- ✓ Секции по радиобиологии, радиохимии, медицинской физике, телемедицине, радиационной гигиене и лучевой безопасности
- ✓ Заседания по лучевой терапии
- ✓ Школы и мастер-классы от компаний
- ✓ Сессии для рентгенолаборантов
- ✓ Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных веществ
- ✓ Состоятся заседания и круглые столы, в том числе заседание профильной комиссии по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России, рабочих групп, на которых будут обсуждаться развитие последилового образования специалистов в области лучевой диагностики в свете реформы образования в РФ; реорганизация службы лучевой диагностики в РФ, созданные и разрабатываемые клинические рекомендации

ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР КОНГРЕССА



INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE

(812) 380-3155, 380-3156

www.ics.spb.ru



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

(812) 380-3153, 380-3154

welcome@congress-ph.ru

www.congress-ph.ru



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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Анализ спонтанных сообщений российских врачей о неблагоприятных реакциях, возникших на фоне приема нимесулида: гепатотоксические осложнения очень редки

А.Е. Каратеев¹, М.В. Журавлева²

Адрес для переписки: Андрей Евгеньевич Каратеев, aekarateev@rambler.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основным средством для купирования острой боли и контроля хронической. В России среди НПВП большой популярностью пользуется нимесулид. Основным преимуществом этого препарата считается относительно низкий риск развития неблагоприятных реакций (НР). Однако российских исследований, в которых проводилась оценка частоты серьезных осложнений при использовании нимесулида в реальной клинической практике, очень мало.

Цель исследования: оценить частоту и характер осложнений при применении нимесулида по спонтанным сообщениям о НР.

Материал и методы. Проанализированы все спонтанные сообщения о НР, связанные с наиболее популярным дженериком нимесулида (Найзом, компания «Доктор Редди'с»), которые были получены Росздравнадзором с 2009 по 2014 г.

Результаты. За шесть лет Росздравнадзор получил 138 спонтанных сообщений о НР, связанных с приемом Найза. В большинстве из них описывались кожно-аллергические реакции (50,7%) и осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (23,9%). НР со стороны печени были отмечены лишь у пяти пациентов. Учитывая, что за период наблюдения в России было реализовано 104,2 млн упаковок Найза, частота НР представляется очень низкой: менее одного случая на 150 тыс. курсов лечения для всех НР и менее одного случая на 1 млн больных.

Заключение. Серьезные НР при использовании Найза, в частности такие, как тяжелые гепатотоксические реакции, возникают крайне редко.

Ключевые слова: нимесулид, неблагоприятные реакции, гепатотоксичность

Нимесулид – один из наиболее популярных в России препаратов из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это эффективный анальгетик с выраженным противовоспалительным потенциалом, обладающий хорошей переносимостью [1, 2]. Еще одним преимуществом нимесулида является низкая стоимость его дженериков, что делает препарат доступным для большей части населения нашей страны.

Однако на сегодняшний день остается спорным вопрос относительно риска развития неблагоприятных реакций (НР) со стороны печени, возникающих на фоне приема нимесулида. Известно, что в ряде стран использование нимесулида ограничено именно по этой причине. В то же время российские и зарубежные эксперты неоднократно заявляли: частота поражения печени при использовании нимесулида не превышает аналогичного показателя для таких НПВП, как диклофенак и ибупрофен, и не составляет глобальной медицинской проблемы [2–5]. Это, в частности, подтверждает и отсутствие в отечественной литературе сообщений о гепатотоксических реакциях, связанных с приемом нимесулида, притом



что в России препарат используют почти 20 лет, его применяли миллионы пациентов, зачастую длительно и в высоких дозах.

Одним из инструментов оценки безопасности лекарственного препарата является анализ спонтанных сообщений о НР, возникающих при его использовании в клинической практике [6, 7]. Каждый клинический случай, который может быть расценен как осложнение фармакотерапии, должен фиксироваться врачом в документе установленной формы и направляться в контролирующие органы системы здравоохранения для анализа. В нашей стране таким органом является Росздравнадзор. Хотя данный метод получения информации несовершенен (многие врачи игнорируют эту обязанность), он позволяет собрать данные о наиболее опасных или редких осложнениях фармакотерапии, которые могли не фиксироваться в ходе клинических исследований, и оценить масштаб проблемы. Росздравнадзор обладает серьезной базой спонтанных сообщений о разнообразных НР, связанных с приемом нимесулида. Их анализ представляет несомненный интерес для оценки риска развития гепатотоксических реакций в реальной клинической практике в России.

Материал и методы

Проведен анализ спонтанных сообщений о НР, возникших на фоне приема одного из наиболее популярных дженериков нимесулида (препарата Найз®, компания «Доктор Редди'с»), которые были получены Росздравнадзором

с января 2009 г. по октябрь 2014 г. Каждое сообщение содержало указание на пол и возраст пациента, описание НР или случая неэффективности лечения, название препарата (или препаратов, если проводилась комбинированная терапия) и фармакологической формы, которые могли стать причиной НР.

Кроме того, в нем представлен исход НР: «выздоровление без последствий», «улучшение», «без изменений», «выздоровление с последствиями», «смерть», «неизвестно» и «неприменимо», оценена его серьезность: «смерть», «угроза жизни», «госпитализация или ее продление», «врожденные аномалии», «инвалидность/нетрудоспособность» и «неприменимо», причинно-следственная связь между НР и приемом препарата: «определенная», «вероятная», «возможная», «условная» и «сомнительная». Все случаи были отражены в сводной таблице, представленной Росздравнадзором в октябре 2014 г. по запросу компании-производителя. На ее основе создана электронная база данных, проведены анализ и статистическая обработка материала.

Результаты

С 2009 по 2014 г. (около шести лет) Росздравнадзор получил 138 спонтанных сообщений о НР, связанных с использованием Найза. Большинство сообщений касалось пациентов 18 лет и старше, однако три сообщения – детей, причем одно из них – семимесячной девочки. Средний возраст пациентов – 50,3 ± 16,5 года, из них 69,3% женщины.

В 128 (92,8%) случаях осложнения возникли при пероральном приеме препарата, в 10 – при использовании локальной формы нимесулида (Найз® геля).

С отсутствием эффекта лечения, а не с НР было связано 11 (8,6%) сообщений, причем в четырех указана локальная форма препарата.

Среди НР зафиксированы кожно-аллергические реакции, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной, сердечно-сосудистой систем, почек и печени, нервной и кроветворной систем (единичные осложнения).

Так, кожно-аллергические реакции отмечены у 70 (50,7%) пациентов (табл. 1).

Большую часть НР (43 случая) составили кожные реакции, среди которых на первом месте была крапивница. В 22 случаях зафиксированы такие опасные состояния, как ангионевротический отек (отек Квинке), иногда сопровождавшийся нарушением функции внешнего дыхания в результате отека языка и/или гортани, анафилактический шок, острый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Эти НР возникли при пероральном приеме нимесулида, при использовании локальной формы препарата отмечались только кожные реакции.

Второе место в структуре спонтанных сообщений о НР заняли осложнения со стороны ЖКТ – 42 (30,4%) пациента (табл. 2).

Прежде всего необходимо отметить такое опасное для жизни пациентов осложнение, как кровотечение из органов ЖКТ. В шести из девяти случаев зафиксировано кровотечение из верхних отделов ЖКТ с установленным источни-

Таблица 1. Кожно-аллергические реакции в структуре спонтанных сообщений о НР, наблюдавшихся на фоне приема нимесулида

Осложнение	Количество случаев	
	абсолютное число	% от общего числа осложнений
Кожная реакция (крапивница, высыпания, кожный зуд)	44	31,9
Ангионевротический отек	15	10,9
Анафилактический шок	4	2,9
Эпидермальный некролиз	3	2,2
Ринит	2	1,4
Стоматит	1	0,7
Онемение языка	1	0,7



ком – язва. В двух сообщениях информация об источнике кровотечения отсутствовала. В одном случае зафиксировано ректальное кровотечение, источник которого указан не был. У 13 пациентов наблюдалось развитие язвы или эрозивного гастрита. Вероятно, во всех случаях диагноз был поставлен после проведения эзофагогастродуоденоскопии. При этом неясно, сопровождалась ли эта патология клиническими проявлениями (гастралгии, признаки кровотечения и т.д.), или была выявлена случайно при плановом обследовании.

Кроме того, в числе НР фигурировали неприятные ощущения со стороны ЖКТ, прежде всего гастралгии, тошнота и рвота. В одном сообщении указан гастрит, однако неясно, был ли это клини-

ческий, эндоскопический или морфологический (основанный на данных биопсии слизистой желудка) диагноз.

Осложнения со стороны других органов и систем зафиксированы у 35 пациентов. Как видно из табл. 3, наиболее частое осложнение – бронхоспазм.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались три раза, патологии мочевого выделительной системы – девять раз: по два случая, расцененные как острая почечная недостаточность и острый интерстициальный нефрит, и пять случаев развития периферических отеков (лишь в одном отмечено повышение креатинина сыворотки крови).

В пяти случаях сообщалось о патологии печени, в одном из них – об острой печеночной недостаточности,

развившейся у 41-летнего мужчины. Судьба пациента осталась неизвестной: в графе «Лекарственная терапия НР» указано «самолечение». Лекарственный гепатит развивался у двух пациентов (неясно, была ли патология выражена клинически, или только изменились лабораторные показатели функции печени). Еще у двоих больных зафиксировано повышение аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ/АСТ).

Следует отметить, что у части больных сочетались разные НР. Так, на фоне кожно-аллергических реакций в пяти случаях развивался бронхоспазм, в двух – повысились значения трансаминаз. Один случай развития лекарственного гепатита отмечен у пациента с острой печеночной недостаточностью, девять случаев гастралгии или

Таблица 2. Осложнения со стороны ЖКТ в структуре спонтанных сообщений о НР, наблюдавшихся на фоне приема нимесулида

Осложнения	Количество случаев	
	абсолютное число	% от общего числа осложнений
Кровотечение из язвы верхних отделов ЖКТ	6	4,3
Мелена, ЖКТ-кровотечение из невыясненного источника	2	1,4
Ректальное кровотечение	1	0,7
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки	8	5,8
Эрозивный гастрит	5	3,6
Гастралгии	10	7,2
Тошнота, рвота	5	3,6
Диарея	4	2,8
Гастрит	1	0,7

Таблица 3. Другие осложнения в структуре спонтанных сообщений о НР, наблюдавшихся на фоне приема нимесулида

Осложнения	Количество случаев		
	абсолютное число	% от общего числа осложнений	
Бронхолегочные	Бронхоспазм	8	5,8
	Кашель	1	0,7
Сердечно-сосудистые	Стенокардия	1	0,7
	Развитие сердечной недостаточности	1	0,7
	Артериальная гипертензия	1	0,7
Нефротические	Острая почечная недостаточность	2	1,4
	Интерстициальный нефрит	2	1,4
	Отеки	5	3,6
Печеночные	Острая печеночная недостаточность	1	0,7
	Лекарственный гепатит	2	1,4
	Повышение АЛТ/АСТ	4	2,8
Неврологические	Головная боль	2	1,4
	Головокружение, тремор, шум в ушах	1	0,7
Носовое кровотечение	2	1,4	
Лейкопения	1	0,7	
Подкожная гематома	1	0,7	



тошноты – у пациентов с кожно-аллергическими реакциями, на фоне интерстициального нефрита и лекарственного гепатита.

Чаще всего осложнения врачи расценивали как серьезные. Так, в 28 (20,3%) сообщениях отмечена угроза жизни, а в 57 (41,3%) – необходимость госпитализации или продления ее срока.

Результат оценки причинно-следственной связи между развитием НР и приемом нимесулида приведен на рис. 1.

В большинстве случаев связь между развитием НР и приемом нимесулида характеризовалась как определенная или вероятная. При этом в 30 (21,7%) сообщениях указывались и другие препараты, которые могли вызвать НР. В четырех из пяти сообщений о гепатотоксических реакциях сообщалось об одновременном или хронологически близком использовании препаратов. Во всех случаях указаны потенциально гепатотоксические препараты: аторвастатин, парацетамол, диклофенак, азитромицин и цефтриаксон. Лишь одна гепатотоксическая реакция – острая печеночная недостаточность развилась на фоне монотерапии нимесулидом.

Несмотря на серьезность НР, большинство из них разрешились благополучно (рис. 2). Исключение – ЖКТ-кровотечение из язвы желудка, возникшее у 60-летней пациентки и приведшее к смерти. Необходимо отметить, что помимо нимесулида она принимала ибупрофен и метилпреднизолон.

В 9 (6,5%) случаях исходы НР охарактеризованы как «без изменений». Возможно, это связано с временными рамками наблюдения, поскольку все НР являются потенциально обратимыми. Два случая были отнесены к данной категории по ошибке: неэффективность нимесулида и анафилактический шок. Очевидно, что исходом последнего может стать или улучшение, или смертельный исход, но никак не сохранение состояния. Остальные семь случаев – ЖКТ-кровотечение с развитием анемии, развитие язвы двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, два интерсти-

циальных нефрита, лейкопения и кожная сыпь в сочетании со стоматитом.

Обсуждение результатов

Безопасных лекарств не существует. Применение нимесулида, как и других фармакологических средств, может сопровождаться развитием НР. Однако для практикующих врачей важен не сам факт возможности появления НР, а их частота, особенности и возможности профилактики. Именно поэтому было интересно сопоставить число спонтанных сообщений о НР с числом пациентов, принимавших нимесулид с 2009 по 2014 г. К сожалению, такими данными мы не располагали. Однако косвенно оценить частоту использования нимесулида можно по объему продаж (рис. 3).

За последние годы отмечался рост продаж Найза в России. При этом с 2011 г. ежегодно реализуется около 20 млн упаковок препарата, что составляет 25% от объема продаж всех рецептурных пероральных НПВП [8].

Если это количество упаковок приходится на пациентов, которые принимают нимесулид ежедневно по 100 мг два раза в сутки на протяжении года, их число в 2013 г. составило бы 531 506 человек. Поскольку чаще всего препарат применяют страдающие остеоартрозом и болью в спине, а при данных заболеваниях рекомендуемый режим приема – относительно короткими курсами или по требованию, можно предположить, что число использующих Найз® в России составляет не менее 3–4 млн. Следовательно, примерно на 150 тыс. получавших нимесулид приходится одно спонтанное сообщение о НР и на несколько миллионов больных в год – одно спонтанное сообщение в отношении развития НР со стороны печени. В тех странах, где активность врачей в плане сбора информации о НР высокая, число спонтанных сообщений об осложнениях фармакотерапии, связанных с НПВП, достигает нескольких тысяч в год. Так, система фармаконад-

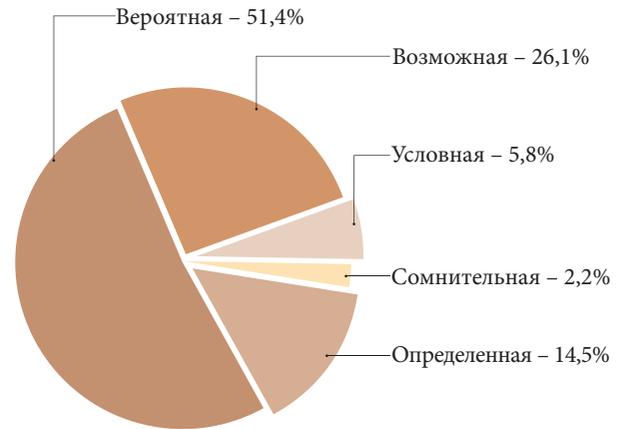


Рис. 1. Причинно-следственная связь между развитием НР и приемом нимесулида

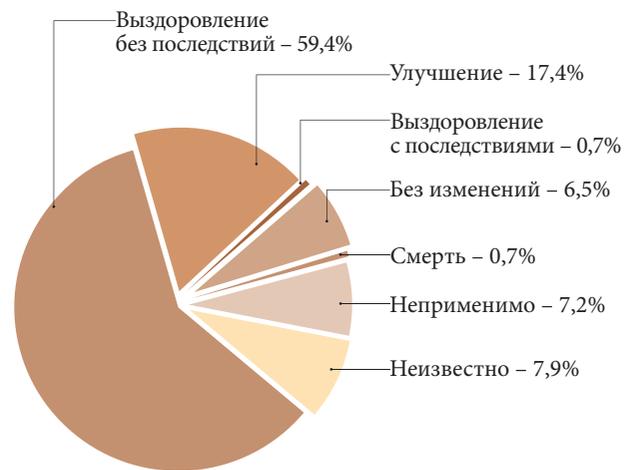


Рис. 2. Исход НР, возникших на фоне приема нимесулида

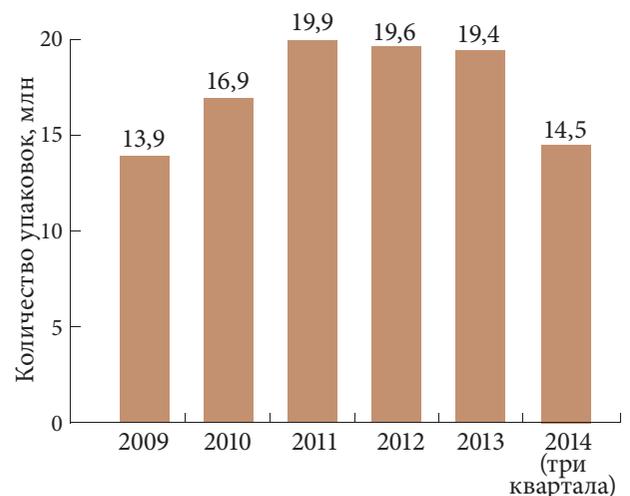


Рис. 3. Объем продаж Найза в России с 2009 по 2014 г.



зора Франции с 2002 по 2006 г. получила 42 389 подобных сообщений. Частота НР существенно колебалась для разных препаратов из группы НПВП и оказалась максимальной для кетопрофена (0,78 случая на 1 млн суточных доз). На первом месте среди осложнений – кожные реакции [9]. В Италии только в одном регионе страны (о. Сицилия) с населением 5 млн человек за шесть лет (с 1998 по 2004 г.) зафиксировано 179 спонтанных сообщений о НР, связанных с НПВП, причем 108 серьезных [10].

Большая часть НР, отмеченных в нашем исследовании, была представлена кожно-аллергическими реакциями. Существенная их часть приходилась на бронхоспазм.

Следует отметить, что кожные и респираторные осложнения характерны для всех НПВП и обусловлены двумя механизмами. Первый – идиосинкразия, аллергические реакции, которые связаны с такими иммунологическими механизмами, как IgE-опосредованная дегрануляция тучных клеток или формирование иммунных комплексов, когда НПВП выступают как составная часть антигена. Второй – псевдоаллергические реакции. Этот механизм весьма специфичен для данной группы лекарств и обусловлен их основным фармакологическим эффектом. Блокируя циклооксигеназу (ЦОГ) 1 и подавляя синтез простагландинов, НПВП повышают концентрации их предшественников, метаболитов полиненасыщенных жирных кислот (эйкозаноидов). В результате увеличивается количество субстрата для другого фермента – липоксигеназы. Это приводит к повышению синтеза лейкотриенов, которые являются важнейшими медиаторами аллергических реакций. Лейкотриены ответственны за развитие бронхоспазма и участвуют в развитии кожных реакций, повышая проницаемость сосудов и вызывая хемотаксис лейкоцитов. Поскольку данный механизм преимущественно свя-

зан с блокадой ЦОГ-1, развитие подобных НР чаще характерно для неселективных ингибиторов ЦОГ-2 (н-НПВП) [11–13].

Согласно данным масштабных популяционных исследований, НПВП очень часто становятся причиной развития тяжелых аллергических (или псевдоаллергических) реакций. Так, в Португалии E. Faria и соавт. проанализировали характер и причины 313 случаев анафилаксии, отмеченных за четыре года. В 92,2% случаев прием препарата сопровождался поражением кожи и слизистых оболочек, в 80,4% – симптомами респираторных заболеваний. В 47,9% случаев причиной анафилаксии стал прием НПВП, в 35,5% – антибиотиков, 6,1% – анестетиков [14].

Аналогичное по масштабу исследование провели во Франции J.M. Renaudin и соавт. изучили 333 случая тяжелых аллергических реакций, наблюдавшихся с 2002 по 2010 г., из них 76,6% – анафилактический шок, 10,5% – тяжелые системные реакции, 9% – отек гортани, 2,1% – серьезный бронхоспазм и 1,8% – смертельные случаи, связанные с анафилаксией. НПВП заняли третье место среди причин этих осложнений (10,2%), средства, используемые в анестезиологии, – мышечные релаксанты, анестетики и латекс – второе (15%), а антибиотики, наиболее часто амоксициллин, – первое (49,6%) [15].

Анализ литературы показывает, что нимесулид вызывает кожные и бронхоспастические осложнения не чаще других НПВП. Кроме того, он может стать более безопасной альтернативой традиционным НПВП у пациентов, имевших в анамнезе псевдоаллергические реакции, возникшие на фоне приема этих препаратов.

Так, G. Senna и соавт. оценили переносимость нимесулида и мелоксикама у 381 пациента, у которого ранее было зафиксировано развитие кожно-аллергических и/или бронхоспастических осложнений при использовании н-НПВП. У 98,4% больных, получавших нимесулид, и 95,4% больных, по-

лучавших мелоксикам, рецидива псевдоаллергических реакций отмечено не было [16].

Согласно результатам нашего исследования, второе место среди сообщений российских врачей занимали осложнения со стороны ЖКТ – кровотечения, язвы и диспепсия. Эта патология считается наиболее частым и специфичным побочным эффектом НПВП [17]. Ее развитие связано с блокадой ЦОГ-1 и уменьшением синтеза простагландинов, обладающих цитопротективным действием, что приводит к снижению защитной функции слизистой под воздействием внешних негативных факторов: в верхних отделах ЖКТ – соляной кислоты желудочного сока, в кишечнике – бактерий. При использовании н-НПВП риск развития указанной патологии существенно повышается.

Результаты многочисленных клинических и популяционных исследований показывают, что в течение года серьезные ЖКТ-осложнения возникают примерно у одного из 100 больных, регулярно принимающих НПВП. На уровне популяции это десятки тысяч эпизодов кровотечений, вызванных приемом НПВП, и тысячи смертельных исходов [18, 19]. Именно поэтому несколько спонтанных сообщений о подобных НР, возникших на фоне приема нимесулида, – незначительная цифра.

Более высокую степень безопасности нимесулида по сравнению с другими НПВП продемонстрировали результаты европейского популяционного исследования. В ходе работы изучалась частота развития серьезных ЖКТ-осложнений в одной из областей Италии с 2001 по 2008 г. Из 588 827 пациентов, получавших различные НПВП, у 3031 зафиксированы серьезные осложнения со стороны ЖКТ. Использование НПВП значительно повышало риск развития этих патологий – относительный риск (ОР) составил 3,28 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,86–3,71). Однако значения ОР для различных препаратов из группы НПВП разли-



чались существенно. Для нимесулида и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба и рофекоксиба) он оказался наименьшим [20]. Другие осложнения – в частности, со стороны сердечно-сосудистой системы и почек – были отмечены в единичных сообщениях российских врачей. Это свидетельствует об относительно низком риске развития таких НР при использовании нимесулида.

В приведенном выше исследовании французских фармакологов число спонтанных сообщений о сердечно-сосудистых и ренальных НР при использовании нимесулида было существенно меньше, чем при использовании других НПВП [9].

Показательны также данные итальянских эпидемиологов. А. Sconforti и соавт. проанализировали 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах на фоне приема НПВП, зафиксированных с 1988 по 2000 г. Нимесулид был причиной жалоб примерно в два раза реже, чем другие НПВП. Доля спонтанных сообщений о НР, связанных с применением этого препарата, составила лишь 10,4%. При этом доля сообщений об осложнениях при использовании диклофенака составила 21,2%, кетопрофена – 21,7%, пироксикама – 18,6% [21].

В России, к сожалению, не проводились крупные популяционные сравнительные исследования оценки частоты осложнений, возникающих на фоне приема НПВП в реальной клинической практике. Поэтому мы можем ориентироваться лишь на данные клинических исследований.

Обзор отечественных работ, в которых сравнивалась эффективность и безопасность нимесулида с 1995 по 2009 г., включал 21 исследование. 1590 больных принимали препарат в дозе от 200 до 400 мг/сут от 7 дней до 12 месяцев. Помимо пациентов с редкими заболеваниями в этой группе были пациенты с острыми травмами, после стоматологических операций и с урологической патологией. Группу контроля составили больные, которые

получали иные НПВП: в основном диклофенак, парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат Артрофоон (n=526). Было показано, что по эффективности нимесулид не уступает, а иногда и превосходит препараты сравнения. Число больных, у которых отмечалось значимое улучшение, – от 40 до 90%.

Аналогичные результаты получены и в отношении безопасности. Так, число больных с диспепсией на фоне терапии нимесулидом составило 9,1%, препаратов сравнения – 10,8%. Язвы ЖКТ развились у 1,6 и 10,6% соответственно (p<0,001), артериальная гипертензия – у 1,6 и 5,5% (p<0,001). Значения АЛТ повысились у 0,9 и 2,5% (p<0,05). Отмена препарата потребовалась 1,4 и 2,5% пациентов соответственно (p<0,05). Кожно-аллергические реакции и отеки отмечались лишь в единичных случаях [22].

Наиболее интересный факт, который отмечен при анализе полученных нами данных, – минимальное число спонтанных сообщений о гепатотоксических реакциях – пять сообщений. И только в одном зафиксировано развитие острой печеночной недостаточности. Важно отметить, что данные НР наблюдались на фоне комплексной терапии: нимесулид принимался с потенциально гепатотоксичными препаратами. Это важный результат, если учитывать повышенное внимание мировой медицинской общественности к проблеме потенциальной гепатотоксичности нимесулида. Так, фармаконадзор Ирландии обособил решение о прекращении использования нимесулида данными о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет. Девять НР обусловили развитие острой печеночной недостаточности, которая в четырех случаях привела к смерти [23]. Следует напомнить, что Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency – ЕМА) – основной орган Европейского союза, обеспечивающий контроль за оборотом лекарственных препаратов

в Европе, – после рассмотрения этой проблемы не нашло оснований для запрещения нимесулида (пресс-релиз от 21.09.2007). Было принято компромиссное решение – ограничить длительность приема нимесулида (не более 15 дней) и дозы (не более 200 мг/сут). С этой целью странам – членам Евросоюза было рекомендовано изъять из аптечной сети упаковки, которые содержали более 30 стандартных доз препарата в виде таблеток или саше [24]. В России все зарегистрированные препараты нимесулида содержат в упаковке не более 20 таблеток или саше, а максимальная суточная доза не превышает 200 мг.

Очередное обсуждение гепатотоксичности нимесулида проведено ЕМА 23 июня 2011 г. Решение ЕМА подтвердило основные положения, обозначенные в пресс-релизе от 21.09.2007: преимущества нимесулида при кратковременном купировании острой боли явно превосходят его недостатки, что делает оправданным дальнейшее применение препарата [25]. Тем не менее обсуждение данного вопроса продолжилось, в том числе в нашей стране.

Минимальное число спонтанных сообщений о гепатотоксических реакциях, связанных с приемом нимесулида, на наш взгляд, подтверждает, что в российской популяции такие осложнения отмечаются крайне редко.

Анализ литературы также показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у других препаратов из группы НПВП. Например, отрицательная динамика лабораторных биохимических показателей крови, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с той же частотой, что и при использовании других НПВП. При применении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение уровня АЛТ и АСТ в два раза и более отмечалось лишь у 0,4% больных и не превышало 1,5% при длительном приеме [4, 5].



Гепатотоксичность нимесулида изучали D. Sanchez-Matienzo и соавт. Материалом для анализа стали спонтанные сообщения практикующих врачей, собранные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Так, к 2003 г. ВОЗ получила 185 253 сообщения, большинство из которых касалось типичных для НПВП осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Число сообщений о развитии осложнений со стороны печени для всех НПВП составило 2,7%. У диклофенака эта пропорция была иной – доля сообщений о гепатотоксических реакциях среди всех осложнений, связанных с приемом препарата, увеличилась до 4,7%. Худшие результаты получены в отношении нимесулида – 14,4% случаев.

Однако при анализе абсолютных данных картина оказалась иной. Так, общее число сообщений о гепатотоксических реакциях при использовании диклофенака составило 990, ибупрофена – 590, нимесулида – 152. При этом такая угрожающая жизни патология, как печеночная недостаточность, была зафиксирована у 21 больного, получавшего диклофенак, у 32 больных,

получавших ибупрофен. На фоне приема нимесулида это осложнение было отмечено лишь в четырех случаях [26].

Следовательно, НР со стороны печени при использовании нимесулида возникают очень редко, а их абсолютное число невелико по сравнению с таковым для других НПВП.

Одним из немногих популяционных исследований гепатотоксичности НПВП стала работа G. Traversa и соавт. Итальянские ученые проанализировали частоту гепатотоксических реакций у 397 537 больных, получавших НПВП с 1997 по 2001 г. Суммарная частота осложнений со стороны печени на фоне их приема составила 29,8 случая на 100 тыс. пациенто-лет. Частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида – 35,3 случая на 100 тыс. человек в год против 39,2 случая при использовании диклофенака, 66,8 – кеторолака, 44,6 случая – ибупрофена, хотя и выше, чем в целом по группе [27]. Еще одно преимущество нимесулида было продемонстрировано в работе S. Gulmez и соавт., которые изучали причины развития острой печеночной недостаточности у 9479 пациентов, вошедших в список нуждающихся в экстренной трансплантации печени

медицинской системы Евросоюза в 2005–2007 гг. НПВП стали этиологическим фактором данного потенциально смертельного осложнения в 40 случаях, парацетамол – в 192 (81 из которых не был связан с передозировкой препарата). Частота острой печеночной недостаточности (на миллион курсов в год) при использовании нимесулида составила 1,9 (95% ДИ 0,8–3,7), что было меньше по сравнению с использованием ибупрофена – 2,3 (95% ДИ 1,2–3,9) и чуть больше по сравнению с использованием диклофенака – 1,6 (95% ДИ 0,6–3,4) и кетопрофена – 1,6 (95% ДИ 0,3–4,5) и намного меньше по сравнению с приемом парацетамола в терапевтических дозах – 3,3 (95% ДИ 2,6–4,1) [28].

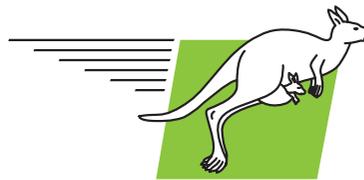
Заключение

Анализ спонтанных сообщений российских врачей о НР, связанных с использованием нимесулида (препарата Найз®), не подтверждает существенной гепатотоксичности препарата. Для российской клинической практики эта проблема не является актуальной. Спектр осложнений, возникших на фоне приема этого препарата, соответствует спектру НР, свойственным другим НПВП, а их общая частота (учитывая широкое использование нимесулида) относительно мала. ☺

Литература

1. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // Русский медицинский журнал. 2001. № 15. С. 636–640.
2. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later // *Minerva Med.* 2010. Vol. 101. № 4. P. 285–293.
3. Карамеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? // *Consilium Medicum.* 2007. Т. 9. № 2. С. 60–64.
4. Rainsford K.D., Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 6. P. 1161–1170.
5. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors* / eds. J.R. Vein, R.M. Botting. William Harvey Press. P. 524–540.
6. Sharrar R.G., Dieck G.S. Monitoring product safety in the postmarketing environment // *Ther. Adv. Drug Saf.* 2013. Vol. 4. № 5. P. 211–229.
7. Avery A.J., Anderson C., Bond C.M. et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys // *Health Technol. Assess.* 2011. Vol. 15. № 20. P. 1–234.
8. dsm.ru/docs/analytics/spravka_10_2014.pdf.
9. Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L. et al. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006 // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 27. № 2. P. 223–230.
10. Polimeni G., Salvo F., Cutroneo P. et al. Adverse reactions induced by NSAIDs and antibacterials: analysis of spontaneous reports from the Sicilian regional database // *Drug Saf.* 2006. Vol. 29. № 5. P. 449–459.
11. Lerch M. Drug-induced angioedema // *Chem. Immunol. Allergy.* 2012. Vol. 97. P. 98–105.

Найз®



Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)

100 000 000

упаковок препарата



Доверие, основанное на опыте

* Продажи бренда Найз® таб. 100 мг. №20 за период I квартал 2002 – IV квартал 2012.
Количество указано в упаковках. Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг розничных продаж ЛС в России.



12. Warrington R., Silviu-Dan F. Drug allergy // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7. Suppl. 1. P. S10.
13. Obase Y., Matsuse H., Shimoda T. et al. Pathogenesis and management of aspirin-intolerant asthma // *Treat. Respir. Med.* 2005. Vol. 4. № 5. P. 325–336.
14. Faria E., Rodrigues-Cernadas J., Gaspar A. et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2014. Vol. 24. № 1. P. 40–48.
15. Renaudin J.M., Beaudouin E., Ponvert C. et al. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010 // *Allergy.* 2013. Vol. 68. № 7. P. 929–937.
16. Senna G.E., Passalacqua G., Dama A. et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Eur. Ann. Allergy. Clin. Immunol.* 2003. Vol. 35. № 10. P. 393–396.
17. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications // *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16. № 5. P. 821–847.
18. Brooks J., Warburton R., Beales I.L. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2013. Vol. 4. № 5. P. 206–222.
19. Scheiman J. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. Suppl. 3. P. S5.
20. 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.
21. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // *Drug Saf.* 2001. Vol. 24. № 14. P. 1081–1090.
22. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // *Consilium Medicum.* 2011. Т. 13. № 9. С. 89–95.
23. Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide // www.imb.ie.
24. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulid-containing medicinal products // www.emea.europa.eu.
25. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines // www.ema.europa.eu/ema/.
26. Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J., Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports // *Clin. Ther.* 2006. Vol. 28. № 8. P. 1123–1132.
27. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
28. Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P. et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study // *Drug Saf.* 2013. Vol. 36. № 2. P. 135–144.

Analysis of Spontaneous Reports Provided by Russian Physicians Regarding Adverse Reactions Occurring after Administration of Nimesulide: Hepatotoxic Complications Occur Very Rarely

A.Ye. Karateyev¹, M.V. Zhuravlyova²

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology

²Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Andrey Yevgenyevich Karateyev, aekarateev@rambler.ru

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) are the main drugs for relieving acute pain and management of chronic pain. Among them, nimesulide is highly popular in Russia. The main advantage of the drug is considered to be a relatively low risk of adverse reactions (AR). However, rate of serious complications occurring after administration of nimesulide in a real-life clinical practice was examined in very few domestic studies.

Study objective. To assess rate and character of complications upon administration of nimesulide based on spontaneous reports about ARs.

Materials and methods. To analyze all spontaneous reports regarding ARs related to administration of the most popular generic of nimesulide (Nise®, Dr. Reddy's) received by the Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development of Russian Federation (Roszdravnadzor) during 2009–2014 period of time.

Results. Within a six-year period of time, Roszdravnadzor received 138 spontaneous reports regarding ARs related to administration of Nise. Mainly, they described cutaneous allergic reactions (50.7%) and GI-tract complications (23.9%). Hepatic ARs were noted only in five patients. By taking into consideration that during this observation period 104,200,000 packages of Nise were sold in Russia, rate of ARs is considered to be very low: less than one case per 150,000 therapeutic courses for total ARs and less than one case per 1,000,000 patients.

Conclusion. Serious ARs such as severe hepatotoxic reactions occur very rarely after administration of Nise.

Key words: nimesulide, adverse reactions, hepatotoxicity



ПРИГЛАШАЕМ

АНЕСТЕЗИОЛОГОВ, НЕВРОЛОГОВ, ХИРУРГОВ, НЕЙРОХИРУРГОВ,
ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ И ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ

В IV ЕЖЕГОДНОМ МЕЖДУНАРОДНОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ СЕМИНАРЕ
«ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ»

25–26 СЕНТЯБРЯ 2015 ГОДА

«БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ ШЕИ, ПЛЕЧЕВОГО ПОЯСА И ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ»
ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА:

- Анатомия/соноанатомия/рентгеноанатомия
- Миофасциальные и мышечно-тонические болевые синдромы
- Роль ботулинического токсина в лечении цервикогенных болевых синдромов
- Цервикогенная головная боль: pro&contra
- Туннельные нейропатии в структуре болевых синдромов руки и верхней половины туловища
- Высокотехнологичные методы лечения
- Хирургическое лечение
- Патология суставов в генезе болевых синдромов шеи, плечевого пояса и верхних конечностей
- Симпатически поддерживаемая боль/комплексный региональный болевой синдром
- Боль при онкологических заболеваниях в области плечевого пояса и верхних конечностей
- Фармакотерапия
- Малоинвазивные методы лечения
- Реабилитация

**СЕМИНАР «ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ» –
УНИКАЛЬНЫЙ ОБУЧАЮЩИЙ КУРС, КОТОРЫЙ ПРОВЕДУТ ДЛЯ ВАС ВЕДУЩИЕ МИРОВЫЕ
И РОССИЙСКИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ В ОБЛАСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ**

СЕМИНАР БУДЕТ СОСТОЯТЬ ИЗ ДВУХ ЧАСТЕЙ

• **теоретическая часть:**

курс лекций (1–й день, 25 сентября)

**в рамках учредительного съезда ассоциации «СООБЩЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
И РЕАНИМАТОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА» (региональное отделение ФАР) – БЕСПЛАТНО**

Место проведения: Санкт–Петербург, отель «Сокос Олимпия Гарден», Батайский переулок, 3А

• **практическая часть:**

занятия на анатомическом препарате под УЗИ- и рентген-навигацией

Количество участников практического курса ограничено не более 20 человек
(2–й день, 26 сентября) – 50 000 руб.

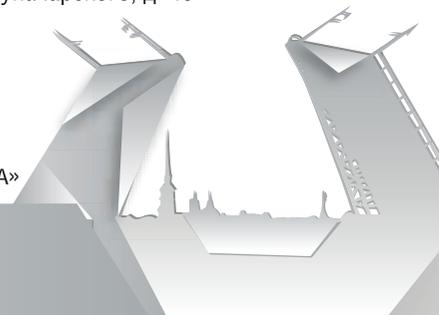
Место проведения: Санкт–Петербург, клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова, пр. Луначарского, д. 49



**УЧАСТНИКАМ, ПРИСЛАВШИМ ЗАЯВКУ ДО 31.07.2015,
ГАРАНТИРУЕТСЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ СКИДКИ 10%**

Клиника лечения боли «МЕДИКА» входит в состав крупнейшего медицинского холдинга «МЕДИКА»

Единый контакт-центр: (812) 458-00-00
www.spbpainclinic.ru | www.spbmedika.ru





Препараты нимесулида (Нимесан®) в терапии остеоартроза

В.В. Бадюкин

Адрес для переписки: Владимир Васильевич Бадюкин, vbadokin@yandex.ru

Для купирования воспаления при остеоартрозе широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты, особое место среди которых занимает нимесулид. Препарат относится к селективным ингибиторам циклооксигеназы 2. Помимо противовоспалительного, анальгетического и антипиретического действия нимесулид положительно влияет на метаболизм гиалинового хряща. В статье представлены данные сравнительных исследований эффективности и переносимости препарата, рассмотрена целесообразность применения в терапии остеоартроза нестероидных противовоспалительных препаратов и нимесулида в частности.

Ключевые слова: остеоартроз, коморбидные заболевания, циклооксигеназа 2, нимесулид, Нимесан

Остеоартроз (ОА) представляет группу заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими и клиническими признаками и исходом – полной потерей хряща. ОА следует рассматривать как хроническое прогрессирующее заболевание.

Основные патоморфологические проявления ОА – дегенерация гиалинового хряща, гипертрофическая реакция (склероз) субхондральной кости и формирование остеофитов на краях суставных поверхностей. В патологический

процесс вовлечены все составляющие сустава: наблюдается воспаление синовиальной оболочки и энтезисов, дегенерация менисков, поражение периартикулярных мышц, изменения в нейросенсорной системе [1].

По распространенности ОА лидирует среди других ревматических заболеваний. Кроме того, количество таких пациентов неуклонно растет, что во многом связано с увеличением продолжительности жизни. Сегодня примерно 10% населения страдают ОА. У лиц старше 50 лет клинические и/или

рентгенологические признаки ОА выявляются в 50% случаев. В возрастной группе от 70 до 75 лет рентгенологические признаки заболевания отмечают у 90% женщин и 80% мужчин, а после 75 лет – в 100% случаев.

Однако ОА характерен не только для пациентов пожилого и старческого возраста. По данным исследования, организованного Калифорнийским университетом, среди 6299 участников в возрасте до 35 лет ОА диагностирован у 16,5% женщин и 11,5% мужчин [2]. Течение ОА утяжеляют коморбидные заболевания и состояния [3]. К таковым при ОА можно отнести сахарный диабет и другие обменные нарушения, артериальную гипертензию, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, а также почечную недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), депрессию, гиподинамические состояния. Так, из 7714 обследованных (975 с ОА, 6739 без ОА) метаболический синдром выявлен у 59% больных с ОА и 23% больных без ОА, артериальная гипертензия – у 75 и 38% соответственно, абдоминальное ожирение – у 63 и 38%, гипергликемия – у 30 и 13%, высокий уровень триглицеридов – у 47 и 32%



и липопротеинов низкой плотности – у 44 и 38% больных [4]. Обычно ОА рассматривается как дегенеративное заболевание. Однако получены данные, позволяющие рассматривать его как нозологическую форму, в патогенезе которой важная, а возможно и определяющая, роль принадлежит персистирующему воспалению в тканях сустава с развитием хондрита, остита, синовита и периаартрита. Оно способствует прогрессированию морфологических изменений, в том числе структурных изменений гиалинового хряща, его дегенерации и уменьшению объема [5].

Воспаление присуще разным фенотипам ОА – посттравматическому, первичному (идиопатическому), ассоциированному с отложением кристаллов в тканях сустава.

Воспалительный процесс в тканях сустава индуцируется большим количеством медиаторов. Важная роль среди них отводится интерлейкину 1 бета (ИЛ-1 бета), который экспрессируется в пораженном ОА хряще. ИЛ-1 бета угнетает синтез ингибиторов металлопротеиназ, коллагена и протеогликанов, активатора плазминогена и одновременно стимулирует продукцию и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая простагландины и лейкотриены [6]. Этот провоспалительный цитокин наряду с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), онкостатином, фактором ингибирования лейкемии, оксидом азота определяет уровень кatabолического процесса при ОА и стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и -8).

В поддержании персистенции воспаления низкой степени активности участвуют не только провоспалительные цитокины, но и адипокины, медиаторы липидов и т.д., способствующие развитию некоторых коморбидных заболеваний (инсульта, инфаркта миокарда, болезни Альцгеймера).

Воспаление в тканях сустава и дегенерация суставного хряща являются взаимообуславливающими

процессами. Протеолитические ферменты изменяют структуру матрикса хряща, что способствует высвобождению большого количества макромолекулярных фрагментов и неоантигенов, локализующихся в синовиальной жидкости. Как следствие, развивается синовит. Воспаленная синовиальная оболочка экспрессирует медиаторы, способствующие хрящевой деструкции, что приводит к еще более выраженному воспалению суставных тканей [6].

Чтобы купировать воспаление в тканях сустава, используют препараты разных фармакологических групп. В настоящее время широко применяются кристаллические пролонгированные глюкокортикоиды (как внутрисуставно, так и периартикулярно) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обсуждается целесообразность назначения короткими курсами пероральных глюкокортикоидов и ингибиторов ФНО-альфа. Необходимо отметить, что многие симптом-модифицирующие препараты медленного действия (так называемые хондропротекторы) также обладают противовоспалительным действием. В частности, способность влиять на ядерный транскрипционный фактор NF-κB (один из главных регуляторов воспалительного ответа) доказана в отношении глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата [7]. Кроме того, многие препараты этой группы снижают экспрессию ИЛ-1 бета, уменьшают концентрацию провоспалительных молекул (С-реактивного белка, ИЛ-6), ингибирование экспрессии циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), оксида азота, активацию хемотаксиса и фагоцитоза.

Однако основными препаратами при лечении ОА считаются НПВП. Согласно рекомендациям Международного научно-исследовательского общества по проблемам остеоартрита (OsteoArthritis Research Society International – OARSI) препараты данной группы предназначены прежде всего для купирования вторичного (реак-

тивного) артрита и воспаления в периартикулярных мягких тканях. При разных локализациях ОА они являются неотъемлемой составляющей комплексной терапии и наиболее значимыми симптом-модифицирующими препаратами быстрого действия. НПВП следует принимать в минимальной эффективной дозе в течение минимального периода (уровень доказательности IA, сила рекомендации 93%) [8]. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism – EULAR) по лечению ОА коленного и тазобедренного суставов (2003) НПВП более эффективны, нежели плацебо или парацетамол, прежде всего в отношении обезболивающего действия [9]. В то же время подчеркивается, что назначение НПВП обосновано только при клинически выраженном синовите, а также при резистентности к парацетамолу или опиоидным анальгетикам.

Особое место среди НПВП занимает нимесулид (4-нитро-2-феноксиметансульфонанилид). Препарат относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2 и тормозит синтез простагландинов в очаге воспаления, при этом его влияние на ЦОГ-1 менее выражено.

Нимесулид предназначен для терапии ОА и других ревматических заболеваний с хроническим рецидивирующим течением.

Связывание с белками в плазме крови достигает 99%, поэтому вещество легко проникает во все ткани и быстро оказывает противовоспалительное и анальгетическое действие. При этом в тканях сустава отмечается большая концентрация вещества, нежели в плазме крови.

Нимесулид имеет короткий период полувыведения. Повторный прием препарата не приводит к кумуляции в организме.

В 2013 г. в России зарегистрирован аналог нимесулида – препарат Нимесан® (компания «Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.», Индия). Каждая таблетка Нимесана содержит 100 мг нимесулида. Суточная доза не должна превышать 200 мг.



Изучение биоэквивалентности Нимесана проведено в открытом рандомизированном двухстороннем перекрестном сравнительном исследовании. Препарат сравнения – Месулид (компания «Хелсин Бирекс», Ирландия). В исследование было включено 24 здоровых добровольца в возрасте 18–40 лет. В течение 24 часов содержание нимесулида в плазме крови определялось по результатам радиоиммуноанализа. Оценивались максимальная концентрация нимесулида в плазме крови, время до ее достижения, а также другие параметры, необходимые для оценки биоэквивалентности препарата. Проведенное исследование показало сопоставимую биодоступность препаратов. Средние значения отдельных параметров у таблеток Нимесан® не отличались больше чем на 20% от таковых у таблеток Месулид. Был сделан вывод: препараты являются биоэквивалентными (данные предоставлены компанией-производителем Нимесана и «Сионотек лаб. Пвт. Лтд.»).

Нимесулид индуцирует внутриклеточное фосфорилирование и активацию глюкокортикоидных рецепторов, а также их связывание с генами-мишенями, что повышает чувствительность к эндогенным и экзогенным глюкокортикоидам. Среди потенциальных механизмов действия нимесулида обсуждается влияние на синтез факторов активации тромбоцитов, синтез лейкотриена В4, активацию интегрина, эластазы, коллагеназы и стромелизина, экспрессию ИЛ-6 и урокиназы, а также на синтез ингибитора активатора плазминогена и высвобождение базофилами и тучными клетками гистамина [10].

Наряду с ингибированием ЦОГ нимесулид обладает широким спектром ЦОГ-независимых эффектов [11]. Хондроактивность препарата обусловлена влиянием на апоптоз хондроцитов. Известно, что при ОА наблюдается интенсификация апоптоза клеток хряща, что приводит к снижению синтеза протеогликанов и гликозамино-

гликанов и кальцификации матрикса [11]. Получены данные о том, что нимесулид в низких концентрациях защищает хондроциты от апоптоза. Предполагают, что этот эффект опосредуется антиоксидантным действием нимесулида. Подавление синтеза супероксидных радикалов способствует ингибированию активности каспазы-3, участвующей в развитии апоптоза клеток, включая хондроциты.

Представляют интерес результаты исследования влияния нимесулида на концентрацию матриксных металлопротеаз (ММП-1, -8, -13), молекул, которые играют ключевую роль в деградации суставного хряща [12], а также олигомерного матриксного белка хряща (cartilage oligomeric matrix protein – СОМР). Известно, что уровень СОМР коррелирует с наличием синовита и может служить диагностическим или прогностическим маркером ранней стадии ОА или его прогрессирования. Нимесулид назначали в случае рентгенологически доказанного и клинически выраженного артроза коленного или тазобедренного сустава, сопровождающегося болью и нарушением функции сустава. Режим приема – 100 мг два раза в сутки. Длительность терапии – три недели. Концентрацию ММП-1, -3 и -8, а также СОМР определяли с помощью методов иммунного анализа, интенсивность боли – по индексу выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index – WOMAC). По окончании лечения наблюдалось снижение уровня СОМР в сыворотке крови, а также всех исследуемых ММП, при этом снижение ММП-3 и -8 оказалось статистически достоверным. Положительная динамика метаболических нарушений сопровождалась заметным снижением интенсивности боли и более высокой оценкой состояния по шкале WOMAC. Следовательно, помимо противовоспалительного и анальгезирующего действия нимесулид подавляет катаболизм хря-

щевой ткани за счет механизмов, не связанных с простагландинами.

Анальгетическое действие нимесулида в большей степени связано с ингибированием ЦОГ-2. На периферическом уровне оно реализуется за счет блокады синтеза простагландинов, которые активируют болевые рецепторы. Центральный механизм менее значим, но также связан с угнетением синтеза простагландинов, которые образуются в центральной нервной системе и способствуют усилению болевого сигнала. В отношении ноцицептивной боли, в частности острой боли в спине или острого приступа подагры, назначение нимесулида рассматривается как наиболее адекватное решение проблемы [13]. Нимесулид обладает высоким противовоспалительным потенциалом. Активность 200 мг/сут нимесулида сопоставима с активностью обычных терапевтических доз диклофенака, пироксикама, этодолака, ибупрофена, кетопрофена. Так, по данным российского многоцентрового рандомизированного клинического исследования (n = 228), при раннем ревматоидном артрите эффект в отношении купирования боли и уменьшения числа воспаленных суставов за четыре недели приема нимесулида в дозах 200 и 400 мг оказался таким же, как при приеме диклофенака [14].

Эффективность нимесулида изучалась и при ОА. Было продемонстрировано, что нимесулид не уступает традиционным НПВП. Так, нимесулид и напроксен, принимавшиеся больными ОА (n = 370) в течение шести месяцев, практически одинаково воздействовали на такие параметры, как интенсивность боли, разрешение синовита и нормализация функционального состояния суставов [15].

Преимуществом нимесулида является хорошая переносимость, что прежде всего относится к гастроинтестинальной безопасности. Результаты популяционного исследования, в ходе которого были проанализированы 10 608 случаев нежелательных явлений НПВП, показали, что неблагоприятные реакции со сторо-

НИМЕСАН

5 : 0

БОЛЬ



ПРОЙДУТ И БОЛЬ, И ВОСПАЛЕНИЕ –
В НИМЕСАНЕ НЕТ СОМНЕНИЯ!

НИМЕСАН

Нимесулид

таблетки 100 мг

- Выраженный противовоспалительный эффект
- Быстрое анальгетическое действие
- Наименьший риск осложнений со стороны ЖКТ
- Высокий профиль безопасности



 **SHREYA**
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.com

РУ-ЛП-001985 от 28.01.2013 Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ны ЖКТ при приеме нимесулида развивались в 10,4% случаев, а при приеме пироксикама, диклофенака и кетопрофена – почти в два раза чаще [16]. В другом исследовании побочные эффекты со стороны ЖКТ на фоне приема нимесулида были зафиксированы у 8% больных, на фоне приема диклофенака – у 12,1% [17].

В литературе обсуждается вопрос о гепатотоксичности нимесулида. Гепатотоксичность присуща всем НПВП. Однако на фоне приема нимесулида гепатотоксические реакции развиваются крайне редко. Серьезные реакции возникают у одного из 10 тыс. больных, при этом суммарная частота осложнений составляет 0,0001%. Анализ безопасности нимесулида, проведенный под эгидой Европейского органа по надзору за лекарственными средствами, позволил сделать вывод: гепатотоксичность нимесулида не выше гепатотоксичности других НПВП [18].

В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой проведен ретроспективный анализ историй болезни 322 больных, длительно принимавших нимесулид в комбинации с цитотоксическими препаратами [19]. Длительность терапии составляла 12 месяцев и более. Эпизодов желтухи, увеличения печени или симптоматики печеночной недостаточности зафиксировано не было. Значимое повышение уровней трансаминаз наблюдалось у 2,2% больных. Однако при назначении такой терапии следует учитывать, что нимесулид увеличивает токсичность метотрексата и усиливает действие циклоспорина.

Не было отмечено серьезных осложнений и со стороны ЖКТ – кровотечений или перфорации язвы. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки выявлены у 13,3% пациентов, что существенно меньше, чем на фоне приема неселективных НПВП.

Несмотря на наличие серьезного коморбидного фона (сердечно-сосудистые заболевания), за 12 меся-

цев приема нимесулида инфаркт миокарда был зафиксирован лишь у одного пациента, имевшего в анамнезе артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца. Стойкое повышение артериального давления в период госпитализации отмечено у 11,5% больных, причем у большинства из них оно было и ранее.

Насколько сегодня целесообразно назначение НПВП и нимесулида (Нимесана) в частности? В рекомендациях OARSI по лечению ОА коленных суставов (2014) впервые предпринята попытка градации пациентов по четырем клиническим фенотипам в зависимости от числа пораженных суставов и наличия сопутствующих заболеваний. НПВП показаны при различных фенотипах ОА, как при изолированном гонартрозе, так и при полиостеоартрозе. При гонартрозе без коморбидности эксперты OARSI предлагают применять как местные формы НПВП, так и неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-2 системно [20]. При ОА с коморбидностью следует учитывать желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые риски и использовать селективные ингибиторы ЦОГ-2.

В рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO, 2014) представлен алгоритм комплексной комбинированной терапии ОА, в основе которого лежит мультимодальный подход [21].

Шаг 1. Терапия парацетамолом. Учитывая ограниченную эффективность и возможность нежелательных явлений, препарат следует назначать одновременно с симптом-модифицирующими препаратами медленного действия (хондроитина сульфатом или глюкозамина сульфатом). Предполагается использование местных форм НПВП для дополнительной анальгезии, а также немедикаментозных методов лечения (снижение веса, выпол-

нение различных комплексов упражнений).

Шаг 2. Прием пероральных НПВП. В рекомендациях подчеркивается, что они могут использоваться на протяжении длительного периода, но короткими курсами. При выборе НПВП следует учитывать коморбидные состояния (наличие риска со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы или почек). Возможно внутрисуставное введение кристаллических глюкокортикоидов и препаратов гиалуроновой кислоты.

Шаг 3. Прием слабых пероральных опиоидов или дулоксетина, эффективность назначения которых доказана у торпидных к предыдущей терапии больных (относится к больным с тяжелым ОА и выраженным болевым синдромом).

Шаг 4. Проведение хирургического вмешательства или назначение классических опиоидов как единственной альтернативы для больных, которым операция противопоказана.

Таким образом, НПВП остаются одними из наиболее значимых препаратов в терапии ОА. Они обладают выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием и являются основными симптоматическими средствами терапии данного заболевания. Нимесулид (Нимесан®) по фармакодинамике и фармакологической активности наиболее приемлем для терапии симптоматического ОА. Преимуществом нимесулида (Нимесана) является способность положительно воздействовать на метаболизм гиалинового хряща. Хотя нимесулид переносится лучше многих других НПВП, при его применении необходимо проводить мониторинг состояния. Снижение спектра и выраженности нежелательных явлений при приеме нимесулида возможно путем уменьшения длительности лечения и дозы, фармакологической защиты слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, главным образом ингибиторами протонной помпы, тщательного учета коморбидных заболеваний. ☉



Литература

1. Compendium on rheumatic diseases. BMJ. Publishing Group and European League Against Rheumatism, 2009.
2. Reid J.L., Morton D.J., Wingard D.D. et al. Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002–2006 // *Ethn. Dis.* 2010. Vol. 20. № 4. P. 416–422.
3. Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности // *Международный медицинский журнал.* 2012. № 4. С. 78–81.
4. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // *Postgrad. Med.* 2009. Vol. 121. № 6. P. 9–20.
5. Van den Berg W.B. Pathophysiology of osteoarthritis // *Joint Bone Spine.* 2000. Vol. 67. № 6. P. 555–556.
6. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis // *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum* / eds. J.A. Buckwalter, M. Lotz, J.-F. Stoltz. IOS Press. 2007.
7. Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis // *Curr. Med. Chem.* 2005. Vol. 4. № 3. P. 221–234.
8. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // *Osteoarthritis Cart.* 2008. Vol. 16. № 2. P. 137–162.
9. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
10. Famaey J.P. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview // *Inflamm. Res.* 1997. Vol. 46. № 11. P. 437–446.
11. Насонов Е.Л. Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид // *Клиническая фармакология и терапия.* 1999. № 1. С. 65–69.
12. Kullich W.C., Nicksic F., Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study // *Int. J. Clin. Pract.* 2002. Suppl. 128. P. 24–29.
13. Bennett A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // *Expert Opin. Pharmacother.* 2000. Vol. 1. № 2. P. 277–286.
14. Карамеев А.Е. Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения // *Фарматека.* 2009. № 4. С. 17–25.
15. Kriegel W., Korff K.J., Ehrlich J.C. et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis // *Int. J. Clin. Pract.* 2001. Vol. 55. № 8. P. 510–514.
16. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // *Drug Saf.* 2001. Vol. 24. № 14. P. 1081–1090.
17. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice // *Int. J. Clin. Pract.* 2004. Suppl. 144. P. 27–32.
18. Committee for Proprietary Medical Products. CPMP/1724/04. European Medicines Evaluation Agency // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500013818.pdf
19. Карамеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике // *Русский медицинский журнал.* 2009. Т. 17. № 21. С. 1461–1466.
20. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22. № 3. P. 363–388.
21. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.

Nimesulide Preparations (Nimesan®) in the Treatment of Osteoarthritis

V.V. Badokin

Russian Medical Academy for Postgraduate Education

Contact person: Vladimir Vasilyevich Badokin, vbadokin@yandex.ru

To control inflammation in osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory agents are usually prescribed; among them, nimesulide (Nimesan®) holds a special place. Nimesulide is a selective cyclooxygenase 2 inhibitor with anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity and positive effects on hyaline cartilage metabolism. The article discusses the results of the comparative efficacy and safety studies of nimesulide along with the rationale for the use of non-steroidal anti-inflammatory agents and, particularly, nimesulide in osteoarthritis patients.

Key words: osteoarthritis, comorbidities, cyclooxygenase 2, nimesulide, Nimesan



Современная фармакотерапия остеоартроза

И.Б. Беляева

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

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (2012) пациентам с остеоартрозом показано сочетание фармакологических и нефармакологических методов лечения. Основной группой лекарственных средств, применяемых при данном заболевании, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В статье приведен сравнительный анализ эффективности нимесулида и других НПВП, данные о его безопасности (риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и печени), рассмотрены хондропротективные эффекты препарата.

Ключевые слова: остеоартроз, фармакологические и нефармакологические методы лечения, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы 2, нимесулид

Остеоартроз (ОА) (остеоартрит) – хроническое прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща с последующими изменениями субхондральной кости и развитием краевых остеофитов и сопровождающееся реактивным синовитом [1, 2].

ОА является наиболее распространенным заболеванием суставов. Его дебют обычно наблюдается после 40 лет. ОА коленного сустава (гонартроз) чаще развивается у женщин, тазобедренного сустава (коксартроз) – у мужчин.

Установлено, что при ОА страдают все структуры сустава, а также периартикулярные ткани. Следовательно, его лечение – трудная задача, требующая объединения усилий врачей разных специальностей: ревматологов, ортопедов, неврологов, хирургов.

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) за 2012 г. [3] пациентам с ОА показано сочетание фармакологических и нефармакологических (обучение, снижение массы тела, защита сустава, физические упражнения) методов лечения. При их назначении следует учитывать локализацию поражения, выраженность боли и воспаления, факторы риска развития побочных реакций. Фармакологическое лечение проводится:

- парацетамолом;
- нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при неэффективности парацетамола, ингибиторами циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) при наличии факторов риска развития побочных реакций;
- опиоидными анальгетиками;

- хондропротекторами;
- средствами локальной терапии (в том числе глюкокортикоидами (ГК)).

Кроме того, может быть назначено ортопедическое и хирургическое лечение.

Для купирования боли на начальных стадиях ОА используют анальгетики, в частности парацетамол в дозе 2–4 г/сут. В случае недостаточной эффективности парацетамола и отсутствия синовита можно применять Трамал – синтетический анальгетик центрального действия. Суточная доза препарата – 100–200 мг.

Основной группой лекарственных средств, применяемых при ОА, являются НПВП [4, 5]. Наиболее часто больным назначают «стандартные» НПВП – диклофенак (75–100 мг/сут), кетопрофен (до 300 мг/сут), ибупрофен (1200–2400 мг/сут). Из группы ингибиторов ЦОГ-2 – нимесулид (200 мг/сут), мелоксикам (7,5–15 мг/сут), целекоксиб (200 мг/сут).

Нимесулид достоверно уменьшает симптомы ОА. По эффективности он сопоставим, а в некоторых случаях даже превосходит другие НПВП (этодолак, диклофенак, кетопрофен, напроксен, пироксикам, целекоксиб и рофекоксиб) (см. таблицу) [6].

Нимесулид – один из немногих представителей НПВП, которые преимущественно или селективно ингибируют ЦОГ-2. Нимесулид (см. рисунок) является нейтральным НПВП (рKa около 6,5) с умеренной липофильностью. В отличие от классических неселективных НПВП он не содержит карбок-



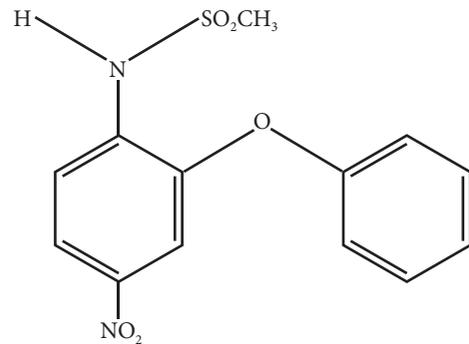
сильную группу, однако имеет метансульфонамидный фрагмент. Необходимо отметить, что сульфонамидные или метилсульфонильные группы содержатся и в молекулах селективных ингибиторов ЦОГ-2 целекоксиба и рофекоксиба. Метансульфонамидный фрагмент нимесулида взаимодействует с ЦОГ-2, в результате подавляется его активность. В то же время фенильное кольцо нимесулида по характеру связей существенно отличается от селективных ингибиторов ЦОГ-2. При изучении связи между структурой препарата и его активностью отмечено, что производные нимесулида, не содержащие NO₂-группу, обладают менее выраженным ноцицептивным эффектом. Следовательно, NO₂-фрагмент может участвовать в реализации терапевтического эффекта нимесулида [6]. Кроме того, многие исследования показали, что нимесулид практически не подавляет выработку простагландинов слизистой оболочкой желудка.

Одно из главных преимуществ нимесулида – меньший риск развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в два раза и более по сравнению с традиционными НПВП. А.Е. Каратеев и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование безопасности нимесулида (препарата Нимесил®) у больных после зажив-

ления НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки. У пациентов, принимавших Нимесил® в дозе 200 мг/сут в течение двух месяцев, число рецидивов составило 5,6%, в то время как в контрольной группе (получали диклофенак в дозе 100 мг (свечи)) – 33,3% [7].

Влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на печень сопоставимо с плацебо. Анализ литературы показывает, что при кратковременном применении нимесулида уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) повышался у 0,4% больных, при использовании свыше шести месяцев – у 1,5% больных, в то время как прием диклофенака приводил к повышению значений АСТ и АЛТ практически у каждого пятого больного [8]. По данным органов здравоохранения Финляндии, с 1985 по 2002 г. во всем мире было зарегистрировано лишь 195 случаев гепатотоксичности. В Индии 600 педиатров участвовали в исследовании безопасности нимесулида у детей: о тяжелых гепатотоксических реакциях не сообщалось.

В крупном популяционном исследовании гепатотоксичности нимесулида проанализирована частота лекарственного поражения печени у 400 тыс. больных, получавших различные НПВП с 1997 по 2001 г.



4-нитро-2-фенокси-метансульфонанилид

Рисунок. Структурная формула нимесулида

Было показано, что НПВП в целом повышают риск развития патологии печени, однако незначительно: общая частота гепатопатий – 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет, относительный риск 1,4. При этом нимесулид приводил к развитию гепатопатий в 35,3 случая на 100 тыс. пациенто-лет. Это значительно реже, чем диклофенак – 39,2 и ибупрофен – 44,6. Тяжелое поражение печени (цитоллиз, холестатический синдром) при применении НПВП наблюдалось очень редко – один случай на 10 тыс. больных [9].

В монографии, посвященной применению нимесулида, отмечается, что возникновение нежелательных реакций со стороны печени могло быть связано с приемом других потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов либо

Таблица. Сравнение эффективности нимесулида с эффективностью других НПВП при ОА

Препарат сравнения	Количество больных	Длительность лечения	Преимущества нимесулида	Исследователь
Флурбипрофен	199	9–13 дней	Быстрая анальгезия, антипиретический эффект, снижение скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка	G. Renzi (1989)
Этодолак	199	3 месяца	Эффективность сравнимая, общая оценка врачом и больным хорошая и отличная (80 против 68% соответственно)	P. Lucker (1994)
Диклофенак	110	3 недели	Выше эффективность и безопасность	Q. Gui-Xin (1997)
	64	8 недель	Выше эффективность и безопасность	B. Omololu (2005)
	279	24 недели	Эффективность одинаковая, переносимость со стороны ЖКТ выше	E. Nuskisson (1999)
Напроксен	370	6 месяцев	Эффективность одинаковая, переносимость со стороны ЖКТ выше	K. Seiler (2000)
	183	6 месяцев	Эффективность одинаковая, переносимость со стороны ЖКТ выше	W. Kriegel (2001)



с существовавшими ранее состояниями и предрасположенностью к развитию печеночной недостаточности. Таким образом, данные о более высокой токсичности нимесулида по сравнению с другими НПВП отсутствуют.

Поскольку гепатотоксичность нимесулида не превышает гепатотоксичность других НПВП, широко используемых в странах Европы, Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency – ЕМА) не нашло оснований для его запрета (пресс-релиз от 21.09.2007).

Еще один аспект, на котором необходимо остановиться, – потенциально протективный эффект нимесулида на хрящ. Показано, что нимесулид препятствует подавлению интерлейкином 1 синтеза протеогликанов, так же как и стимулированной им продукции оксирадикалов хрящом и оксида азота хондроцитами [10]. В отличие от индометацина, значительно повреждающего хрящ, нимесулид в условиях *in vitro* (даже в высоких дозах) не нарушал синтез протеогликана хрящом. Хондропротекторные свойства нимесулида подтвердили и данные клинических исследований: прием терапевтических доз нимесулида способствовал значительному снижению сыровоточного уровня матричных металлопротеиназ, включая стромелизин (или ММП-3) [11].

Эти факты в совокупности с низким риском развития осложнений со стороны ЖКТ стали доказательной базой для применения нимесулида при ОА [12].

Представляют интерес данные исследования, проведенного во Франции. Было показано, что терапия гранулированным нимесулидом при ОА в дозе 100 мг два раза в сутки в течение трех месяцев (в инструкции по применению, использовавшейся до 09.12.2009, продолжительность приема препарата Нимесил® не ограничивалась) уменьшала боль на 54% по визуальной аналоговой шкале и в 77% случаев результаты лечения оценивались врачами как

отличные и хорошие. Побочные эффекты со стороны ЖКТ, нервной системы и кожи, развившиеся у 33% больных, расценивались как легкие или умеренные [8].

Поскольку ОА ассоциируется с пожилым возрастом, вопросы безопасности терапии НПВП имеют особое значение. В сравнительном исследовании нимесулида и напроксена у пациентов пожилого возраста было показано, что при одинаковой эффективности препаратов переносимость нимесулида была лучше [6].

В российском многоцентровом исследовании оценивалась эффективность и переносимость гранулированной формы нимесулида у больных ревматоидным артритом. Препарат принимался в течение 12 недель в дозе 200–400 мг. Значительное улучшение на фоне терапии зарегистрировано у 23,4% больных, улучшение – у 79,2%. Обратимые побочные явления отмечались у 8 (15,3%) пациентов, пятерым из них потребовалась отмена препарата [8].

В Институте ревматологии был проведен ряд исследований по изучению эффективности и безопасности гранулированной формы нимесулида при подагрическом артрите. Уже к пятому дню терапии высокая положительная динамика в отношении купирования боли и воспаления отмечалась у всех больных, несмотря на то что в исследовании участвовали пациенты с длительным артритом, у которых было поражено несколько суставов и предшествующее лечение было неэффективным. Не было зафиксировано случаев гастро- и гепатотоксичности, а также влияния препарата на показатели артериального давления при двух- и трехнедельных курсах лечения (в инструкции по применению, использовавшейся до 09.12.2009, продолжительность приема препарата Нимесил® не ограничивалась) [6].

Таким образом, нимесулид (Нимесил®) зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство для устранения боли и воспаления у больных ревма-

тологического профиля, которое хорошо переносится пациентами. Для замедления прогрессирования ОА применяются симптоматические препараты – хондропротекторы [13]. Широкое распространение из этой группы получили сульфатированные гликозаминогликаны – хондроитина сульфат (Структурм) и глюкозамина сульфат (ДОНА, Стопартроз), комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида (АРТРА, Терафлекс), экстракты из морских организмов (Алфлутоп), а также неомыляемые соединения сои и авокадо (Пиаскледин) [14, 15]. Эти препараты отличаются отсроченным клиническим эффектом (спустя две – шесть недель от начала терапии), а также его длительностью (в течение двух – шести месяцев по окончании курса лечения).

При сочетании ОА с остеопорозом показано назначение стронция ранелата (Бивалос), который стимулирует синтез новой костной ткани посредством образования преостеобластов и препятствует разрушению костной ткани остеокластами.

Локальная терапия ОА предполагает введение ГК, внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты, а также нанесение на область суставов мазей, кремов, гелей, паст на основе НПВП.

Внутрисуставное введение ГК показано больным с хроническим синовитом коленных суставов. Рекомендуются использование пролонгированных ГК. Число введений в один сустав не должно превышать трех-четырёх в год из-за возможности прогрессирования деструктивных изменений хряща и субхондральной кости. При ОА коленных суставов также используется внутрисуставное введение препаратов, содержащих гиалуронат натрия (вязкоупругие имплантаты для инъекций в полость сустава).

Для уменьшения болевого синдрома активно применяют противовоспалительные мази, гели, кремы (Диклофенакол, Фастум

нимесулид **Нимесил**[®]



Точность попадания в цель!²

- Гранулированная форма – более быстрый результат^{1,*}
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁴

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther 1986; 118 (3): 177–182.

2. Rainsford KD. Inflammofarmacology 14 (2006): 120–137.

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

4. Laporte JF et al. Drug Safety 2004; 27 (6): 411–420.

* по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата НИМЕСИЛ[®]. Показания к применению: Лечение острых болей (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза с болевым синдромом; альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Побочные действия: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к нимесулиду или к одному из компонентов препарата; гиперергические реакции связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; гепатотоксические реакции на нимесулид; одновременный прием лекарственных средств с потенциальной гепатотоксичностью; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе; наличие в анамнезе цереброваскулярных кровотечений или других кровотечений, сопровождающихся кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; подтвержденная гипертония; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; дети в возрасте до 12 лет; беременность и период лактации; алкоголизм, наркозависимость. **С осторожностью:** тяжелые формы артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, сердечная недостаточность, ИБС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, клиренс креатинина менее 60 мл/мин., инфекции вызванной *Helicobacter pylori*; пожилой возраст; длительное предшествующее использование НПВП; тяжелые соматические заболевания. Способ применения и дозы: Нимесил[®] принимают внутрь, по 1 пакетику (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная длительность лечения нимесулидом составляет 15 дней. Отпускается по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 09.12.2009).

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

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

npl_mod, утверждено в печать 31.01.14

Реклама



гель, Финалгель и др.), Кармолис жидкость, аппликации димексида с анальгетиками и др.

При синовите могут применяться электромагнитное поле ультравысокой частоты, магнитотерапия, ультрафиолетовое облучение эритемными дозами. Показан электрофорез ингибиторов протеолитических ферментов: Трасилола, Контрикала и Пантрипина.

В период ремиссии эффективно применение лечебных грязей

(иловых, торфяных) и других теплоносителей (парафина, озокерита).

Для снижения нагрузки на пораженные суставы рекомендуются ортезы на коленные, голеностопные, локтевые и первые запястно-пястные суставы.

Больным со значительным нарушением функции коленных и тазобедренных суставов показано хирургическое лечение (артроскопические операции, эндопротезирование суставов).

Таким образом, ОА представляет собой значимую медицинскую проблему, что связано с большой его распространенностью, разнообразием механизмов боли, преимущественно пожилым контингентом больных. Рациональная фармакотерапия ОА должна проводиться с учетом коморбидного фона, медленного развития структурно-модифицирующего эффекта препаратов. При этом необходимо проводить ортопедические и реабилитационные мероприятия. ☺

Литература

1. *Алексеева Л.И.* Современные подходы к лечению остеоартроза // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 4. С. 201–205.
2. *Smith M.M., Ghosh P.* Osteoarthritis: Current status and future directions // APLAR J. Rheum. 1998. Vol. 2. P. 27–53.
3. *Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al.* EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей / под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003.
5. *El Hajjaji H., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H.* Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage // J. Rheumatol. 2003. Vol. 30. № 11. P. 2444–2451.
6. *Барскова В.Г.* Нимесулид в терапевтической практике // Consilium Medicum Ukraina. 2011. № 3. С. 23–26.
7. *Карамеев А.Е.* Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта // Лечащий врач. 2014. № 7. С. 51–55.
8. *Чичасова Н.В., Имаматдинова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л.* Хронические заболевания суставов // Лечащий врач. 2013. № 5. С. 84–91.
9. *Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S.* Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Epidemiology. 2001. Vol. 12. № 5. P. 570–576.
10. *Rainsford K.D.* Anti-inflammatory drugs in the 21st century // Subcell. Biochem. 2007. Vol. 42. P. 3–27.
11. *Kulich W.C., Niksic F., Klein G.* Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study // Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2002. Vol. 128. P. 24–29.
12. *Rainsford K.D., Members of the Consensus Report Group on Nimesulide.* Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 6. P. 1161–1170.
13. *Pincus T., Sokka T.* Abstract presented during the American College of Rheumatology Scientific Sessions. San Diego, California, 2005.
14. *Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al.* Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 18. P. 2113–2123.
15. *Lequesne M., Maheu E., Cadet C., Dreiser R.L.* Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip // Arthritis Rheum. 2002. Vol. 42. № 1. P. 50–58.

Modern Pharmacotherapy of Osteoarthrosis

I.B. Belyayeva

I.I. Mechnikov North-West State Medical University

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

According to the recommendations released by The European League Against Rheumatism (2012) patients with osteoarthrosis are indicated to combine pharmacological and non-pharmacological methods of treatment. The main group of medicines used for its treatment is presented by non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID). Here, we provide with a comparative efficacy analysis for nimesulide and other NSAIDs and present its safety data (a risk of developing complications in GI-tract and liver) as well as discuss its chondroprotective effects.

Key words: osteoarthrosis, pharmacological and non-pharmacological methods of treatment, non-steroid anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 inhibitors, nimesulide



XIV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии
в педиатрии и детской хирургии»

2015

Москва, 20–22 октября

Гостиничный комплекс "КОСМОС",
проспект Мира, 150

www.congress2015.pedklin.ru



ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
НИ ДЕТСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. Г.И. ТУРНЕРА
ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ "ЗАЩИТА"

ВКЛЮЧЕННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ:

VI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ
ШКОЛА "Актуальные вопросы педиатрии"
(педиатрическому факультету ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова — 85 лет)
ШКОЛА по легочной артериальной гипертензии
ШКОЛА "Аллергические заболевания у детей"
ШКОЛА АРИТМОЛОГА "Решение сложных клинических задач"
РОССИЙСКАЯ ШКОЛА по детской аллергологии и иммунологии
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КУРС
"Мультидисциплинарный подход: Spina-bifida и энурез у детей"
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ШКОЛА по детской нефрологии
РОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КУРС
"Этика и деонтология в работе специалистов, оказывающих помощь матерям и детям"
XIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста"
VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "Генетические технологии в решении актуальных проблем ранней диагностики и лечения наследственных болезней у детей"
IV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по детской гастроэнтерологии и нутрициологии
V МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"Отдаленные медико-биологические последствия влияния малых доз ионизирующей радиации на детское население"
I ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "Актуальные вопросы нервно-мышечных заболеваний"
VI ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы"
IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "ЛОР-патология в практике врача-педиатра"
XI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "Стоматологическое здоровье ребенка"
СОВЕЩАНИЕ ДЕКАНОВ педиатрических факультетов медицинских вузов России
КОНФЕРЕНЦИЯ и ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии
XIV ВСЕРОССИЙСКАЯ ВЫСТАВКА
"Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии"

Вход для всех желающих свободный

АДРЕС СЕКРЕТАРИАТА ОРГКОМИТЕТА КОНГРЕССА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Оргкомитет конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии"

Контакты:

тел. +7 (499) 487-05-69

факс +7 (495) 484-58-02

моб. +7 (926) 525-16-82

e-mail: congress@pedklin.ru



Воздействие современных хондропротекторов на различные звенья патогенеза остеоартроза

А.Н. Казюлин

Адрес для переписки: Александр Нисонович Казюлин, alexander.kazyulin@yandex.ru

В статье рассматриваются факторы развития, эпидемиология, патогенетические механизмы развития, клиническая картина остеоартроза. Приведена классификация препаратов, используемых в его лечении. Изложены механизмы воздействия современных хондропротекторов на различные звенья патогенеза остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, патогенез, хондропротекторы, Флексиново

Введение

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом [1–5]. Ввиду частого воспаления сустава в англоязычной литературе используется термин «остеоартрит» [4].

Развитие, выраженность, степень и скорость прогрессирования ОА определяются большим количеством факторов [4, 6–8]. Среди них пожилой возраст, пол, этническая принадлежность, наследственные нарушения коллагена II типа, мутации гена коллагена II типа, другая наследственная патология костей и суставов, наследственная предрасположенность, дефекты развития и приобретенные дефекты костей и суставов, эндемические заболевания, метаболические заболевания, эндокринопатии, болезнь отложения кальция, нефропатия, хроническая микро-травматизация суставов, слабость

четырёхглавой мышцы бедра, гормональная заместительная терапия, дефицит витаминов С и D, избыточная масса тела, занятие спортом, курение.

На долю ОА приходится 60–70% всех заболеваний суставов, артрозом болеют 10–20% населения [5, 9]. Согласно данным Центра контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), распространенность артрита и хронических заболеваний суставов следующая: 18–44 года – 19%, 45–64 года – 42%, старше 65 лет – 59%. Так, после 50 лет артроз встречается у 27,1% населения, а после 70 лет – у 90%. В последние годы отмечается выраженное «омоложение» ОА [6, 10]. Например, в г. Герне (Германия) опрос, проведенный среди 3660 жителей старше 40 лет, показал, что более половины респондентов (57%) страдают от острых болей в суставах. 68% испытывали боли в течение последнего месяца, 71% – в течение последне-

го года. Суставные боли отмечались у 52,3% 40–49-летних и даже у 4% 20-летних [11].

ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности, уступая в этом только ишемической болезни сердца. При оценке выживаемости 1525 пациентов относительный риск (ОР) при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) пятилетней смерти у больных ОА, имевших интенсивность боли > 40 мм, по сравнению с больными, имевшими интенсивность боли < 40 мм, был 4,2 (1,6–12), при отсутствии различий в возрасте и поле [12]. По социальной и экономической значимости Всемирная организация здравоохранения определила проблему ОА как одну из основных в ходе Декады костей и суставов 2000–2010 гг. [13, 14].

Высокая распространенность ОА характерна и для России. Заболеваемость составляет 580 случаев на 100 тыс. населения [15].

Патогенез

При ОА отмечается уменьшение размера молекул протеогликанов, что позволяет им свободно выходить из матрикса хряща. Измененные протеогликаны способны абсорбировать воду, но не удерживать. Избыточная вода абсорбируется коллагеном [1, 6, 10, 16, 17]. Это приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению в нем про-



цессов диффузии метаболитов, дегидратации, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон. При повреждении хондроцитов вырабатываются несвойственные нормальной хрящевой ткани короткий коллаген, не образующий фибрилл, и низкомолекулярные мелкие протеогликаны, неспособные формировать агрегаты с гиалуроновой кислотой [1, 6, 10, 16–18]. Эти механизмы в свою очередь снижают амортизационные свойства хряща [10].

В более глубоких слоях хряща (в зоне наибольшей нагрузки) одновременно с некрозом хондроцитов происходят реактивные изменения: гиперплазия и пролиферация хондроцитов с повышением их синтетической функции – синтеза протеогликанов [1, 6, 16–18].

В развернутой стадии ОА гистологически выявляются вертикальные трещины хряща, вплоть до субхондральной кости, существенное уменьшение содержания протеогликанов и хондроцитов в поверхностных и глубоких слоях [1, 6, 16–18]. В зонах с наибольшей нагрузкой образуются участки размягчения, затем растрескивания и фрагментации хряща, иногда обызвествления. Прогрессирующее растрескивание хряща приводит к эрозированию с обнажением подлежащей кости, при этом хрящевой детрит выпадает в полость сустава [1, 6, 18–20]. Возрастает механическая перегрузка на суставные концы костей, и, как следствие, нарушается микроциркуляция [6, 16, 21]. Это способствует развитию субхондрального остеоэрозии, образованию краевых костно-хрящевых разрастаний – остеофитов [18, 19]. Из-за неравномерной динамической функциональной перегрузки образуются трабекулярные микропереломы, участки ишемии, некроза с образованием кист [1, 6, 16, 18].

Хрящевой и костный детрит в полости сустава подвергается фагоцитозу лейкоцитами с высвобождением медиаторов воспаления, лизосомальных ферментов, что

приводит к развитию синовита и иммунологических реакций на продукты распада [1, 6, 16, 18].

Экссудативно-пролиферативный характер воспаления обуславливает фиброзно-склеротические изменения мягких тканей сустава. Отмечается ворсинчатая пролиферация синовиальной оболочки [6, 16, 21]. Диффузное разрастание фиброзной ткани в субсиновиальном слое и капсуле сустава сопровождается ее утолщением и последующим склерозом. Вследствие болевого синдрома и ограничения активного и пассивного объема движений происходит атрофия околоуставных мышц [6, 19, 20]. Синовит при ОА усиливает процесс деструкции за счет активации медиаторов воспаления: интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов, субстанции P, простагландинов, активаторов плазминогена и плазмина, супероксидных радикалов и др. Однако главная роль отводится активации литических ферментов на фоне активации фагоцитарных, воспалительных, иммунных и ферментноклеточных реакций, которые усиливают катаболические процессы в структурах сустава [2–4, 6].

Обострение ОА характеризуется усилением вторичного синовита сустава: увеличивается боль, припухлость из-за скопления в полости сустава воспалительной жидкости, снижается его подвижность [2–4]. Кроме того, освобождающиеся протеогликаны, продукты распада хондроцитов и коллагена являются антигенами и могут спровоцировать образование аутоантител с формированием локального воспалительного процесса [6, 10, 19–21].

Клинические проявления

Боль, деформация и тугоподвижность сустава – основные клинические проявления ОА. Первый признак заболевания – незначительная боль в суставах, испытывающих наибольшую нагрузку [1, 6, 15, 16–19]. Болям свойственен

механический ритм. Их выраженность коррелирует с длительностью пребывания на ногах, физической нагрузкой. Причина – снижение амортизационных свойств хряща и костных подхрящевых структур. При этом костные балки прогибаются в сторону спонгиозной кости [1, 6, 18–20].

Кратковременная стартовая боль возникает при переходе из состояния покоя к движению. Стартовые боли обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит – фрагменты хрящевой и костной деструкции. При первых движениях детрит выталкивается в завороты суставной сумки и боли значительно уменьшаются или прекращаются [1, 6, 18–20]. Боль часто сочетается с утренней скованностью, может отмечаться крепитация [15].

При прогрессировании патологического процесса боль появляется не только при физической нагрузке. Возможны непрерывные тупые ночные боли, связанные с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления [18]. Иногда развивается метеочувствительность.

Для синовита помимо боли в суставе как при движении, так и в покое характерны утренняя скованность, припухлость сустава, локальное повышение кожной температуры [18]. Синовит часто сопровождается тендобурситом, проявляющимся ограниченной припухлостью, болезненностью при пальпации [1, 6, 18–20]. В случае рефлекторного спазма мышц в пораженном суставе может быть ограничено движение, вплоть до образования сухожильно-мышечных контрактур [15, 22].

При выраженном ОА может произойти блокада сустава (застывший сустав) – резко выраженный и быстро развивающийся болевой синдром вследствие появления суставной мышцы (костного или хрящевого фрагмента с ущемлением суставными поверхностями или внедрением в мягкие околоуставные ткани). Боль лишает пациента возможности сделать ма-



лейшее движение в суставе [2, 10, 15]. В коленном суставе причиной блокады может быть дегенерированный мениск [19]. Причиной возникновения крепитации при активных и пассивных движениях является неконгруэнтность суставных поверхностей, а для коленного сустава – дегенерированные мениски [6, 16, 18, 19].

Медикаментозное лечение остеоартроза

Основные задачи лечения ОА – купирование или существенное снижение интенсивности симптомов ОА, прежде всего боли и ригидности, улучшение функциональной способности поврежденных суставов, замедление структурных изменений в гиалиновом хряще и субхондральной кости, предотвращение изменений в интактных суставах, улучшение качества жизни пациентов [7, 9, 15].

Современные препараты для лечения ОА подразделяют [9, 15, 23]:

1) на симптом-модифицирующие препараты быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), Ацетаминофен, опиоидные анальгетики, глюкокортикостероиды, миорелаксанты и др.), влияющие на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.);

2) структурно-модифицирующие препараты замедленного действия. Их эффект проявляется более медленно, однако сохраняется после окончания применения. Данные фармакологические агенты обладают хондромодифицирующим действием.

Считается, что медикаментозное лечение ОА надо начинать с симптом-модифицирующих средств – Ацетаминофена, НПВП, предпочтительнее из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). Далее назначают структурно-модифицирующие препараты, и только при необходимости – неселективные НПВП [9, 13].

Однако в клинической практике неселективные НПВП используются очень широко – и врачей, и пациентов привлекает быстрый

анальгетический эффект [9, 11]. Необходимо помнить, что неселективные НПВП оказывают негативное влияние на метаболизм суставного хряща [6, 9, 13, 14, 17]. При длительном приеме они могут усугубить течение ОА, воздействуя на ИЛ-1 [17]. Последний стимулирует синтез коллагеназы, стромелизина, активатора плазминогена и блокирует синтез ингибиторов указанных ферментов [14]. Кроме того, применение неселективных НПВП приводит к выраженному снижению содержания гиалуроната в хряще [24].

Ибупрофен, салицилаты, индометацин при применении в течение четырех – шести месяцев ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез простагландинов, пролиферацию хондроцитов и ферменты, необходимые для синтеза гликозаминогликанов [25]. Длительное применение диклофенака и тиапрофеновой кислоты приводит к гибели остеоцитов в субхондральной кости [26].

Продолжительный прием неселективных НПВП связан с риском развития лекарственной гастропатии: глубоких эрозий и язв пилорического и антрального отделов желудка, желудочно-кишечных кровотечений, гепатитов, особенно у лиц с фоновой гастроэнтерологической патологией. Могут развиваться нефропатии, ухудшиться течение артериальной гипертензии и усугубиться сердечно-сосудистая недостаточность, особенно у больных пожилого возраста [18, 19, 20, 27].

Кроме того, отмечается нежелательное взаимодействие НПВП с рядом препаратов (антикоагулянтами, противоэпилептическими, антигипертензивными средствами, дигоксином, диуретиками) [14].

Глюкокортикостероиды обладают ulcerогенным действием, могут способствовать развитию стероидного диабета, синдрома Иценко – Кушинга, остеопороза; миорелаксанты – брадикардии, артериальной гипотонии, фасцикуляции, злокачественной гипертермии, повышению внутриглазного давления [15].

Следовательно, НПВП и часто вводимые в сустав глюкокортикостероиды следует использовать короткими курсами и в низких дозах. Необходимо отметить, что такой подход не всегда приводит к удовлетворительному обезболиванию [6, 13, 15].

Селективные НПВП более безопасны и не обладают отрицательным воздействием на хрящ. Однако эти препараты показаны только при синовите и не решают проблему обезболивания при других причинах развития болевого синдрома [9, 13, 14]. Побочные реакции в случае применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 наблюдаются реже, но принципиально остаются такими же, как и у неселективных НПВП. Установлено, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как рофекоксиб и целекоксиб, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий.

В целом НПВП, глюкокортикостероиды и миорелаксанты не оказывают структурно-модифицирующего эффекта [1, 6, 16, 19, 28]. Препараты, потенциально способные модифицировать обменные процессы в хряще, являются препаратами выбора – прежде всего вследствие их высокой безопасности. С одной стороны, их действие на боль и функцию суставов сопоставимо с действием НПВП, с другой – они способны влиять на течение заболевания и его исход, замедляя прогрессирование патологических процессов [1, 6, 9, 10, 13, 16].

Среди медленнодействующих препаратов наибольшая доказательная база собрана в отношении хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (уровень доказательности 1А). Эти препараты безопасны и характеризуются минимальным количеством побочных эффектов. По данным метаанализа, включавшего все опубликованные исследования по этой проблеме, выраженность терапевтического эффекта для ХС и глюкозамина сульфата составила 0,78 и 0,44 соответственно [23].

Хондроитина сульфат – один из базовых компонентов соедине-



тельной ткани, входит в состав кости, хряща, сухожилий, связок, обеспечивает механическую функцию сустава, в частности резистентность к компрессии [14, 15]. Поскольку ОА ассоциируется с локальным дефицитом ХС, его применение при ОА патогенетически обоснованно. ХС, абсорбируется он неповрежденным или в виде компонентов, обеспечивает дополнительный субстрат для формирования здоровой суставной матрицы, так как является компонентом протеогликанов. Он способен подавлять синтез агрессивных матричных металлопротеиназ и активировать синтез их ингибиторов. В результате восстанавливается равновесие между анаболическими и катаболическими процессами в матрице хряща. ХС оказывает противовоспалительное действие, стимулирует синтез коллагена и гиалуроновой кислоты, нормализует метаболизм субхондральной кости, способствует мобилизации фибрина, липидов и депозитов холестерина в синовию и субхондральных кровеносных сосудах, а также уменьшению апоптоза хондроцитов [13, 15]. ХС также воздействует на NF- κ B, снижает экспрессию ИЛ-1 хондроцитами и синовиоцитами, уровень С-реактивного белка, ИЛ-6, подавляет экспрессию ЦОГ-2 [15]. Кроме того, он увеличивает содержание РНК в хондроцитах, отменяет ИЛ-1-зависимое ингибирование синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов, ингибирует активность лейкоцитарной эластазы и агрекиназы, которые участвуют в дегенерации суставного хряща, ИЛ-1-стимулированный синтез простагландинов фибробластами [9, 14, 29]. ХС подавляет NO-индуцированный апоптоз хондроцитов, улучшает микроциркуляцию субхондральной кости за счет ингибирования синтеза липидов, связывания Е-селектина, мобилизации фибрина, липидов и холестерина [13, 14]. Препарат способствует сохранению воды в толще хряща.

Благодаря противовоспалительному и анальгетическому действию ХС снижается потребность в НПВП [1, 6, 14, 17, 18, 20, 21]. Симптом-модифицирующий эффект ХС подтверждают результаты метаанализа семи рандомизированных контролируемых исследований, включавших 703 больных с ОА крупных суставов. От трех до 12 месяцев 372 больных принимали ХС, 331 – плацебо. Доза препарата – от 800 до 2000 мг/сут. Эффективность ХС по таким показателям, как выраженность боли по ВАШ, индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больными, оказалась достоверно выше, чем у плацебо [30]. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 120 больных гонартрозом, оценивали эффективность и переносимость двух курсов (по три месяца в течение года) ХС в дозе 800 мг перорально. К концу наблюдения индекс Лекена снизился в группе ХС на 36%, в группе плацебо на 23%. При этом в первой группе не наблюдалось сужения суставной щели [31]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании STOPP (n=622) пациенты в течение двух лет принимали ХС или плацебо. В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (-0,07 и 0,31 мм соответственно, $p < 0,0005$); число больных с рентгенологическим прогрессированием в основной группе было ниже (28 против 41%, $p < 0,0005$). Интенсивность боли в суставах лучше контролировалась на фоне приема ХС ($p < 0,001$) [32]. Еще в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 692 больных гонартрозом, применение ХС в дозе 100–1200 мг в течение 24 недель способствовало существенному снижению болевого синдрома по шкале ВАШ и индексу Лекена [33]. Анализ баз MEDLINE, Кокрановского реестра и EMBASE (три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования,

588 больных с ОА коленных суставов), опубликованный в 2012 г., подтвердил, что ХС в дозе 1 г/сут в течение трех – шести месяцев статистически значимо уменьшает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние суставов с большой суставной щелью, выявленной при рентгенологическом исследовании [34]. Аналогичный анализ, опубликованный в 2015 г., продемонстрировал симптом- и структурно-модифицирующий эффект ХС в трех из четырех исследований [28].

В российском многоцентровом (11 центров) открытом рандомизированном исследовании больные с ОА коленных и тазобедренных суставов получали либо НПВП, либо НПВП и ХС – первые три недели в дозе 1,5 г и далее по 1,0 г/сут в течение шести месяцев. Период наблюдения – 540 дней. На фоне лечения ХС отмечено достоверное уменьшение боли у 90% больных гонартрозом и 90,2% больных коксартрозом (при гонартрозе с $61,2 \pm 2,0$ до $26,0 \pm 2,0$ мм, при коксартрозе с $60,0 \pm 3,0$ до $27,0 \pm 2,0$ мм), исчезновение боли в покое у 57% больных с гонартрозом и 46% больных с коксартрозом. Через три месяца индекс Лекена у первых уменьшился в 1,5 раза, у вторых – в 1,6 раза, через шесть месяцев – в 2 и 2,5 раза соответственно. Потребность в НПВП через три месяца снизилась в 2,8 раза. Эффект терапии при приеме ХС сохранялся в среднем 4,6 месяца при ОА коленных суставов и 4,1 месяца при ОА тазобедренных суставов [17].

Глюкозамин стимулирует биосинтез гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты, необходимых для формирования протеогликанов, находящихся в структурной матрице сустава. В качестве лекарственных средств используются глюкозамина сульфат и глюкозамина гидрохлорид [7, 9, 15]. Глюкозамин повышает синтез коллагена, уменьшает активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы, фосфолипазы и агрекиназы, подавляет ИЛ-1-стимулированный синтез простагландинов фибробластами [9, 29, 35]. Он способствует сни-

ревматология



жению экспрессии простагландина E2, препятствует связыванию NF-κB с ДНК в хондроцитах и синовиоцитах, чем и обусловлено его противовоспалительное действие [7]. Кроме того, глюкозамин увеличивает выработку лимфокинов, кейлонов и других факторов, усиливающих процессы регенерации, оказывает антиэкссудативное действие (уменьшение экспрессии гистамина, стабилизация мембран, антипротеазное действие) и анальгетическое, нивелирует хондродеструктивный эффект глюкокортикоидов [1, 6, 15, 17, 20, 21]. Согласно Кокрановскому реестру (20 исследований, включавших 2570 больных ОА) эффективность глюкозамина была достоверно выше плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли в суставах, улучшения их функционального состояния. Процент больных, ответивших на лечение, был выше среди принимавших глюкозамин [36].

Результаты проспективного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в котором участвовали 160 пациентов с ОА позвоночника, показали, что в группе, получавшей глюкозамин, снизилась интенсивность боли и улучшилось функциональное состояние позвоночника, при этом положительный эффект сохранялся и через четыре недели после отмены препарата [37].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 212 больных отмечено, что через три года терапии ширина суставной щели увеличилась на 0,12 мм у принимавших глюкозамина сульфата и уменьшилась на 0,24 мм у принимавших плацебо, что сочеталось со значительным снижением болевого синдрома [38]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 202 пациента с ОА коленных суставов, через три года наблюдения в группе плацебо суставная щель уменьшилась на 0,19 мм, в группе глюкозамина сульфата – увеличилась на 0,04 мм [39]. Полученные данные свидетельствуют не только о симптом-моди-

фицирующей, но и о структурно-модифицирующей эффективности данного биологически активного вещества.

Глюкуроновая кислота (ГК) играет важную роль в трофике хряща и регуляции среды в полости сустава. ГК (натриевая соль ГК – гиалуронат натрия) улучшает свойства синовиальной жидкости, обеспечивает амортизацию и улучшает скольжение суставных поверхностей, является субстратом для синтеза протеогликанов, оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие за счет снижения раздражения болевых рецепторов, способствует удалению органических веществ, образующихся при разрушении хряща, облегчает проникновение веществ, необходимых для построения его матрикса. ГК, вводимая извне, стимулирует синтез внутрисуставной гиалуроновой кислоты [1, 6, 19]. Доказан синергический анаболический эффект ГК и плазмы с высоким содержанием тромбоцитов в отношении регенерации хряща у больных ОА [40]. Препарат принимают перорально или вводят в пораженный сустав. Недавно опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включившего 40 пациентов с ОА, получавших в течение трех месяцев ГК (перорально) или плацебо. В группе ГК было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли и улучшение функции суставов. В сыворотке крови и синовиальной жидкости – значительное уменьшение уровня провоспалительных цитокинов, лептина и брадикинина. Наметилась тенденция к снижению содержания ГК в синовиальной жидкости [41].

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 60 пациентов с ОА коленных суставов были рандомизированы на получавших ГК перорально в дозе 200 мг/сут или плацебо. Длительность терапии – 12 месяцев. Прием ГК способствовал выраженной редукции симптомов по сравнению с приемом плацебо [42].

Данные пяти исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, позволили сделать вывод: ГК является альтернативой НПВП [27].

Коллаген применяется для лечения ОА в течение длительного времени. В исследовании, выполненном в Гарвардском университете в 1993 г., прием неденатурированного коллагена II типа увеличивал подвижность суставов, уменьшал выраженность болевого синдрома [43].

Потенциальный механизм действия неденатурированного коллагена II типа, вероятно, обусловлен «переобучением» Т-клеток. Поступающий в желудочно-кишечный тракт неповрежденный коллаген II типа приводит к повторному антигенному взаимодействию с древовидными клетками и регуляторными Т-клетками в лимфе ткани кишечника. Регуляторные Т-клетки секретируют ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста, которые ингибируют иммунный ответ на антиген (коллаген II типа) [44, 45].

Показано, что применение гидролизата коллагена II типа в течение 24 недель у пациентов с первичным ОА способствует улучшению функционирования коленного сустава по шкале ВАШ и индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index – индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера). У пациентов с ОА коленного сустава, которые принимали гидролизат коллагена (10 г/сут) в сочетании с кальцием (300 мг/сут) и витамином С (60 мг/сут) в течение 14 недель, результаты изометрического и изокинетического тестов свидетельствовали о повышении функциональной подвижности сустава [46].

Экстракт корня имбиря. Содержание эфирного масла в сухом корне составляет 1,5–3%. Имбирь также содержит витамины (С, В₁, В₂), минералы (натрий, калий, цинк) и незаменимые аминокислоты. Его применяют в ряде стран как противовоспалительное и анальгетическое средство, в том числе и при ОА [47, 48].



Интересны результаты шестинедельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого мультицентрового исследования. Участников – 261 пациент с гонартрозом – разделили на две группы: первая получала экстракт корня имбиря в дозе 255 мг два раза в сутки, вторая – плацебо. Эффективность лечения в первой группе составила 63% (против 50% в группе плацебо). У пациентов, принимавших экстракт корня имбиря, отмечалось достоверное снижение выраженности боли при ходьбе и стоя, значительное улучшение общего состояния и уменьшение потребности в приеме дополнительных препаратов [47].

В шестимесячном двойном слепом перекрестном плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 29 больных гонартрозом, у принимавших по 250 мг экстракта корня имбиря четыре раза в день к окончанию исследования наблюдалось достоверно более выраженное снижение болевого синдрома при движении и лучшее преодоление препятствий (по сравнению с получавшими плацебо) [49].

В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного открытого исследования с участием 60 пациентов с гонартрозом. Первая группа получала 50 мг диклофенака и плацебо, вторая – 750 мг имбиря и плацебо, третья – диклофенак и имбирь. Статистически значимое улучшение по шкале ВАШ и индексу WOMAC отмечено во всех группах, наиболее выраженное – в третьей [50].

В российском рандомизированном контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2012 г., 43 пациента с гон- и коксартрозом принимали экстракт корня имбиря в дозе 340 мг или диклофенак в дозе 100 мг. Длительность лечения – четыре недели. При существенном уменьшении в обеих группах суставных болей в покое и при движении в группе, получавшей экстракт, отмечена незначительная абдоминальная боль при отсут-

ствии диспепсии и значительном повышении уровня простагландинов E1, E2 и F2-альфа в слизистой оболочке желудка, которое коррелировало с увеличением содержания гастрин-17 в сыворотке крови. В группе, получавшей диклофенак, зафиксированы болевой абдоминальный и диспепсический синдромы на фоне существенного уменьшения содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, а также дегенеративные изменения его слизистой оболочки. Был сделан вывод: при высокой эффективности имбирь обладает гастропротективными свойствами по сравнению с диклофенаком [51].

Поскольку результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных эффективности имбиря при ОА, противоречивы, необходимо проведение исследований с хорошим дизайном.

Витамин С представляет собой аскорбиновую кислоту и ее соли (натриевые, калиевые и кальциевые). Аскорбиновая кислота является кофактором пролил- и лизилгидроксилазы – энзимов, необходимых для синтеза коллагена. Однако она может влиять на синтез коллагена и других белков и неэнзимным путем – способствуя образованию конечных продуктов гликолиза. Метаболиты аскорбиновой кислоты увеличивают содержание этих продуктов в суставном хряще (в условиях *in vitro*), и, как следствие, повышается прочность волокон коллагена. В двухнедельном мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом перекрестном исследовании, включавшем пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, установлено, что прием 1 г аскорбата кальция два раза в день в отношении снижения выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ эффективнее, чем прием плацебо [52].

Перспективное когортное исследование с участием 1023 лиц старше 40 лет, начатое в 1988 г., показало, что прием витамина С снижает риск развития ОА на 11% (ОР 0,89,

95% ДИ 0,85–0,93), однако не получено доказательств в отношении уменьшения прогрессирования ОА [53].

Результаты десятилетнего кросс-секционного исследования доказали, что прием больших доз витамина С с пищей способствует профилактике костных повреждений (ОР 0,50, 95% ДИ 0,29–0,87, $p=0,01$) и уменьшению суставной поверхности большеберцовой кости ($\beta=-35,5$, 95% ДИ -68,8... -2,3, $p=0,04$). Участники – 293 здоровых добровольца, средний возраст – 58 лет. Следовательно, витамин С может использоваться для профилактики ОА [54].

Можно предположить, что применение сразу нескольких симптом-модифицирующих и структурно-модифицирующих препаратов будет иметь более выраженный эффект благодаря комплексному воздействию на разные звенья патогенеза. Этот принцип лечения уже давно применяется в клинической практике [6, 7, 9, 55]. Сегодня в арсенале врачей появился новый комбинированный препарат Флексинovo, компания «Адамед Консьюмер Хелскеа» (Польша). В его состав входят гидролизированный коллаген II типа – 300 мг, хондроитина сульфат – 240 мг, глюкозамина сульфат из ракообразных (D-glucosamine sulfate 2KCl) – 105 мг, L-аскорбиновая кислота (витамин С) – 40 мг, гиалуроновая кислота (Нутрихил) – 20 мг, экстракт корня имбиря – 10 мг. Следует отметить, что в известные формулы комбинированных хондропротекторов коллаген II типа ранее не вводился.

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность и период лактации. В отношении побочного действия и лекарственных взаимодействий данные отсутствуют. Перспективность препарата очевидна, однако вывод о его эффективности можно сделать только после получения результатов рандомизированных контролируемых исследований с хорошим дизайном. ☺



Литература

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов на патогенез к новому названию // Медицинский Совет. 2013. № 4. С. 74–78.
3. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов в патогенезе к новому названию // Трудный пациент. 2014. № 3. С. 30–34.
4. Хитров Н.А. Многоликость и коморбидность остеоартроза: пути лечения // Медицинский Совет. 2014. № 10. С. 98–101.
5. Светлова М.С. Подходы к лечению остеоартроза коленных суставов на ранних стадиях заболевания // Медицинский Совет. 2012. № 2. С. 61–67.
6. Митрофанов В.А., Жадёнов И.И., Пучиньян Д.М. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. № 2. С. 23–31.
7. Бадюкин В.В. Препарат АРТРА – модель комбинированной симптом-модифицирующей терапии остеоартроза и межпозвонкового остеохондроза // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2. С. 91–96.
8. Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. EULAR. Compendium on Rheumatic Diseases // BMJ. 2009. P. 444–464.
9. Чичасова Н.В. Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации // Лечащий врач. 2014. № 7. С. 44–50.
10. Цурко В.В., Шавловская О.А. Комплексный подход в терапии остеоартроза: в фокусе Цель Т // Русский медицинский журнал. 2014. № 27. С. 1989–1993.
11. Энгельберт К. Безопасная альтернатива НПВС // Биологическая медицина. 2006. № 2. С. 62.
12. Pincus T., Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology. Scientific Sessions. San Diego, California, 2005.
13. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум): возможности в лечении остеоартроза и влияние на сопутствующие заболевания // Трудный пациент. 2011. № 10. С. 43–50.
14. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность // Русский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 170–176.
15. Косарев В.В., Бабанов С.А. Эффективность современных хондропротекторов при остеоартрозе // Медицинский Совет. 2014. № 5. С. 92–99.
16. Цветкова Е.С. Остеоартроз // Ревматические болезни: руководство по внутренним болезням / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. С. 385–396.
17. Насонов Е.Л. Современные направления терапии остеоартроза // Consilium Medicum. 2001. № 9. С. 408–415.
18. Цурко В.В., Хитров Н.А. Остеоартроз: патогенез, клиника, лечение // Лечащий врач. 2000. № 9.
19. Лучихина Л.В. Артроз – ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: Медицинская энциклопедия, 2001.
20. Ребров А.П. Новые возможности лечения остеоартроза: Симптоматические препараты медленного действия. Информационное письмо. Саратов, 2005.
21. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования) // Русский медицинский журнал. 2005. № 24. С. 1618–1622.
22. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности // Consilium Medicum. 2009. № 1. С. 5–8.
23. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
24. Rizkalla G., Reiner A., Bogoch T., Poole A.R. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence for molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 90. № 6. P. 2268–2277.
25. Ostensen M. Cartilage changes in arthrosis – do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? // Tidsskr. Nor. Laegeforen. 1991. Vol. 111. № 7. P. 838–840.
26. De Vries B.J., van den Berg W.B. Impact of NSAIDs on murine antigen induced arthritis. II. A light microscopic investigation of antiinflammatory and bone protective effects // J. Rheumatol. 1990. Vol. 17. № 3. P. 295–303.
27. Bannuru R.R., Vaysbrot E.E., Sullivan M.C., McAlindon T.E. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // Semin. Arthritis Rheum. 2014. Vol. 43. № 5. P. 593–599.
28. Gallagher B., Tjomakaris F.P., Harwood M.I. et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents // Am. J. Sports Med. 2015. Vol. 43. № 3. P. 734–744.
29. Yaron I., Shirasi R., Judovich R., Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis // Ann. Rheum. Dis. 2000. Vol. 59. Suppl. 1. P. 265.
30. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 1. P. 205–211.
31. Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo // Osteoarthritis Cartilage. 2004. Vol. 12. № 4. P. 269–276.
32. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60. № 2. P. 524–533.
33. Fardellone P., Zaim M., Saurel A.S., Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate prepara-



- tions from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee // *Open Rheumatol. J.* 2013. Vol. 7. P. 1–12.
34. *Schneider H., Maheu E., Cucherat M.* Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structum(®) // *Open Rheumatol. J.* 2012. Vol. 6. P. 183–189.
 35. *Herrero-Beaumont G., Rovati L.C., Castaneda S. et al.* The reverse glucosamine sulfate pathway: application in knee osteoarthritis // *Expert Opin. Pharmacother.* 2007. Vol. 8. № 2. P. 215–225.
 36. *Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 18. № 2. CD002946.
 37. *Rovati L.C.* Clinical development of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the spine // *Rev. Esp. Rheum.* 1993. Vol. 20. Suppl. 1. P. 321.
 38. *Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al.* Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Lancet.* 2001. Vol. 357. № 9252. P. 251–256.
 39. *Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al.* Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 18. P. 2113–2123.
 40. *Chen W.H., Lo W.C., Hsu W.C. et al.* Synergistic anabolic actions of hyaluronic acid and platelet-rich plasma on cartilage regeneration in osteoarthritis therapy // *Biomaterials.* 2014. Vol. 35. № 36. P. 9599–9607.
 41. *Nelson F.R., Zvirbulis R.A., Zonca B. et al.* The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses // *Rheumatol. Int.* 2015. Vol. 35. № 1. P. 43–52.
 42. *Tashiro T., Seino S., Sato T. et al.* Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period // *Scientific World J.* 2012. Vol. 2012. Article ID 167928.
 43. *Trentham D.E., Dynesius-Trentham R.A., Orav E.J. et al.* Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis // *Science.* 1993. Vol. 261. № 5129. P. 1727–1730.
 44. *Николаева Т.И., Шеховцов П.В.* Гидролизаты коллагена в профилактике и лечении заболеваний суставов // *Фундаментальные исследования.* 2014. № 12. С. 524–528.
 45. *Lopez H.L.* Osteoarthritis supplement nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: Focus on micronutrients and supportive nutraceuticals // *Amer. Acad. Physic. Med. Rehab.* 2012. Vol. 4. P. S155–S168.
 46. *Henrotin Y., Lambert C., Couchourel D. et al.* Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? – a narrative review from the lessons taken with five products // *Osteoarthritis Cartilage.* 2011. Vol. 19. № 1. P. 1–21.
 47. *Altman R.D., Marcussen K.C.* Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2001. Vol. 44. № 11. P. 2531–2338.
 48. *Shen C.L., Hong K.J., Kim S.W.* Comparative effects of ginger root (*Zingiber officinale* Rosc.) on the production of inflammatory mediators in normal and osteoarthrotic sow chondrocytes // *J. Med. Food.* 2005. Vol. 8. № 2. P. 149–153.
 49. *Wigler I., Grotto I., Caspi D., Yaron M.* The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrosis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2003. Vol. 11. № 11. P. 783–789.
 50. *Paramdeep G.* Efficacy and tolerability of ginger (*Zingiber officinale*) in patients of osteoarthritis of knee // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2013. Vol. 57. № 2. P. 177–183.
 51. *Drozdov V.N., Kim V.A., Tkachenko E.V., Varvarina G.G.* Influence of a specific ginger combination on gastropathy conditions in patients with osteoarthritis of the knee or hip // *J. Altern. Complement. Med.* 2012. Vol. 18. № 6. P. 583–588.
 52. *Jensen N.H.* Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo-controlled cross-over trial in general practice // *Ugeskr. Laeger.* 2003. Vol. 165. № 25. P. 2563–2566.
 53. *Peregov J., Wilder F.V.* The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study // *Public Health Nutr.* 2011. Vol. 14. № 4. P. 709–715.
 54. *Wang Y., Hodge A.M., Wluka A.E. et al.* Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study // *Arthritis Res. Ther.* 2007. Vol. 9. № 4. P. 66.
 55. *Алексеева Л.И., Шаранова Е.П.* Комбинированные симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза // *Русский медицинский журнал.* 2009. № 3. С. 160–164.

Ревматология

Impact of the Modern Cartilage Protectors on Various Pathogenetic Arms of Osteoarthritis

A.N. Kazyulin

A.I. Evdokimov Moscow State Institute of Medicine and Dentistry

Contact person: Aleksandr Nisonovich Kazyulin, alexander.kazyulin@yandex.ru

Factors of development, epidemiology, pathogenesis and clinical picture of osteoarthritis are discussed in the paper. A classification of the drugs used to treat the disease is presented. Mechanisms underlying action of the modern cartilage protectors on various pathogenetic arms of osteoarthritis are outlined.

Key words: osteoarthritis, pathogenesis, cartilage protectors, Flexinovo



Место адалимумаба в современной стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита

В Сочи 25 апреля 2015 г. в рамках Национального саммита по ревматологии, организованного при поддержке компании AbbVie, состоялась ревматологическая сессия. Ведущие зарубежные и отечественные эксперты обсудили основные положения рекомендаций Европейской антиревматической лиги – 2013 и Ассоциации ревматологов России по лечению ревматоидного артрита (РА), рассмотрели наиболее оптимальные сроки назначения генно-инженерных биологических препаратов для достижения цели лечения при раннем и длительно текущем РА на примере адалимумаба, проанализировали результаты исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом. Особое внимание было уделено результатам внедрения концепции «Лечение до достижения цели» в российскую клиническую практику и мониторинга ведения больных РА.



Профессор
Е.Л. Насонов

Открывая сессию, директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), академик Российской академии наук, д.м.н., профессор Евгений Львович НАСОНОВ отметил, что сформулированная Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) концепция «Лечение до достижения цели» (treat to target – T2T)¹ яв-

ляется современной парадигмой фармакотерапии ревматоидного артрита (РА). Ее реализация позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов.

В основе фармакотерапии лежит применение инновационных лекарственных средств, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6, анти-В-клеточных препаратов и блокаторов Т-лимфоцитов.

Концепция «Лечение до достижения цели» легла в основу новых клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России (АРР) по лечению ревматоидного артрита (2014)². «Отечественные рекомендации не повторяют рекомендации Европейской антиревматической лиги. Они в определенной степени развивают лучшие традиции европейской ревматологии», – пояснил академик Е.Л. Насонов. Затем он кратко прокомментировал некоторые их положения.

Согласно рекомендациям АРР лечение РА основывается на применении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП.

Основная цель фармакотерапии РА заключается в достижении ремиссии (или низкой активности заболевания). Для ее реализации терапия БПВП должна назначаться как можно раньше (в так называемое окно возможности), а эффективность терапии – тщательно контролироваться и модифицироваться в зависимости от активности заболевания. Раннее назначение метотрексата, в том числе в форме для подкожного введения, должно стать обязательным компонентом лечения на всех стадиях РА. Все ГИБП предпочтительнее применять в комбинации с метотрексатом (или другими БПВП). По мнению Е.Л. Насонова, препаратами первого выбора среди ГИБП являются ингибиторы ФНО-альфа, так как подавляющее большинство исследований подтверждает их эффективность и безопасность.

¹ Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 4. P. 631–637.

² Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1) // Научно-практическая ревматология. 2014. № 5. С. 477–494.



Национальный саммит по ревматологии

Рекомендации EULAR-2013: новый взгляд на старые проблемы

В начале выступления профессор медицины, почетный член EULAR, Общества ревматологов Венгрии, Чехии, Нидерландов, член Королевской академии наук, автор более 900 рецензируемых научных работ Фердинанд БРЕДВИЛД (Нидерланды) перечислил основные принципы ведения пациентов с РА, обозначенные в рекомендациях EULAR-2013³:

- ✓ план лечебных мероприятий врач должен обсуждать с пациентом;
- ✓ ведущая роль в ведении больных принадлежит врачу-ревматологу;
- ✓ при назначении терапии необходимо учитывать ее стоимость.

Согласно рекомендациям EULAR-2013 терапия должна быть направлена на достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Достижение ремиссии наиболее коррелирует с повышением функционального статуса и уменьшением структурных повреждений в суставах. У ряда пациентов достаточным считается достижение низкой активности заболевания, что ассоциируется с менее тяжелыми функциональными исходами РА. Если через три месяца не достигается улучшение или через шесть месяцев – цель терапии, лечение должно быть изменено. В последние годы для оценки активности заболевания наряду с композитным индексом DAS28 применяются упрощенный (SDAI) и клинический (CDAI) индексы. При этом индекс CDAI

считается более жестким показателем активности РА. Так, согласно датскому регистру DANBIO на фоне терапии такими ГИБП, как адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, в реальной клинической практике ремиссии по DAS28 (< 2,6 балла) достигали 39% больных РА, принимавших адалимумаб, а по CDAI – 26%⁴.

У пациентов, получавших этанерцепт и инфликсимаб, эти показатели оказались ниже (33 и 18%, 27 и 16% соответственно).

Было также показано, что прием комбинации адалимумаба (в дозе 40 мг) и метотрексата способствовал поддержанию ремиссии в течение 10 лет у больных с длительно текущим РА. При этом долгосрочные показатели эффективности лечения были схожими в разных группах начальной терапии⁵.

Эффективность комбинации адалимумаба и метотрексата в лечении РА на ранней стадии и достижения длительной ремиссии была подтверждена и в исследовании PREMIER (рис. 1)⁶.

Так, ремиссия заболевания в течение 10 лет отмечена у 76% получавших комбинированную терапию и 56% получавших первые два года метотрексат, а затем переведенных на комбинированную терапию.

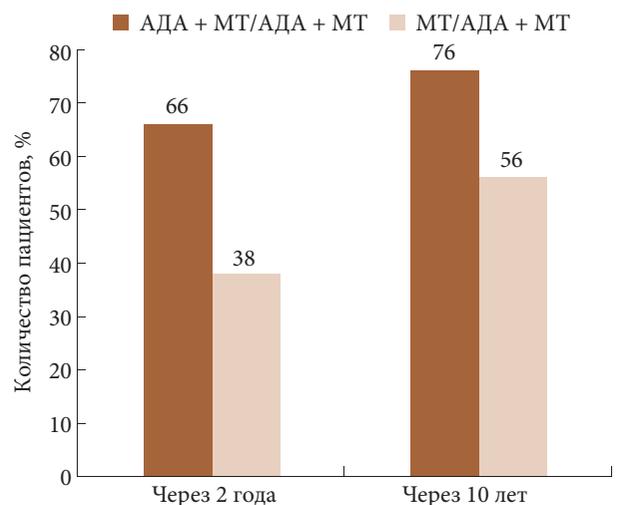
В рекомендациях EULAR-2013 определено, что после постановки диагноза РА (используются новые классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR)) терапия



Профессор Ф. Бредвильд

должна начинаться как можно раньше. При этом метотрексат следует рассматривать как препарат первой линии для лечения активного РА.

Альтернативой монотерапии метотрексатом может быть назначение метотрексата с другими син-



Примечание. АДА – адалимумаб, МТ – метотрексат.

Рис. 1. ГИБП: поддержание ремиссии (DAS28 < 2,6 балла) в течение 10 лет при раннем РА

³ Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 3. P. 492–509.

⁴ Hetland M.L., Christensen I.J., Tarp U. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 1. P. 22–32.

⁵ Keystone E.C., van der Heijde D., Kavanaugh A. et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2013. Vol. 40. № 9. P. 1487–1497.

⁶ Keystone E.C., Breedveld F.C., van der Heijde D. et al. Long-term impact of delaying combination therapy with adalimumab plus methotrexate by 2 years in patients with early rheumatoid arthritis: final 10-year results of the premier trial. EULAR, 2013. THU0190.



Национальный саммит по ревматологии

тетическими БПВП. При наличии противопоказаний к приему метотрексата возможно применение лефлуномида или сульфасалазина. В первые шесть месяцев терапии в качестве одного из ее компонентов можно рассмотреть прием глюкокортикостероидов (ГКС). Они принимаются коротким курсом и в низких дозах (< 10 мг/сут)³.

Если цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию ле-

чения стандартными БПВП, а при их наличии рассмотреть возможность назначения ГИБП.

Факторами неблагоприятного прогноза считаются высокая активность заболевания, раннее развитие эрозий в суставах. В качестве ГИБП можно использовать ингибиторы ФНО-альфа (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб и др.) или абатацепт, тоцилизумаб, а при особых показаниях – ритуксимаб. Парентеральные препараты золота в рекомендациях EULAR-2013 не рассматриваются.

Лечение ГИБП следует инициировать, если не удалось достичь ремиссии через шесть месяцев терапии стандартными БПВП³.

При недостаточной эффективности одного ГИБП следует назначить другой препарат этой группы. Например, в случае неэффективности первого ингибитора ФНО-альфа можно назначить другой ингибитор ФНО-альфа или ГИБП с другим механизмом действия. При неэффективности ГИБП необходимо рассмотреть возможность назначения тофацитиниба³.



Профессор
Д.Е. Каратеев

Основная цель современных рекомендаций – добиться лечебного эффекта как можно быстрее, своевременно реагируя на потребности больного. В рекомендациях EULAR-2013 определено, что если через три месяца не наблюдается улучшение или через шесть месяцев цель лечения не достигнута (ремиссия/низкая активность), то терапию следует модифицировать. По мнению заместителя директора НИИР им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессора Дмитрия Евгеньевича КАРАТЕЕВА, сроки принятия решения об использовании, например, комбинированной терапии с биологическими препара-

Оптимальные сроки назначения ГИБП при раннем РА

тами несколько удлиняются, что в случае ранней стадии РА может быть критично из-за прогрессирования структурных изменений в суставах. Именно поэтому в АРР указан более короткий период перехода на комбинированную терапию с ГИБП – три месяца и более в случае недостаточной эффективности метотрексата и комбинированной терапии метотрексата и синтетических БПВП².

Результаты ретроспективных исследований по оценке эффективности биологической терапии при раннем РА и длительно текущем РА показали, что назначение ГИБП приводит к лучшим результатам в снижении активности заболевания, повышении функционального статуса пациента. Это подтверждают и данные проведенного субанализа по итогам исследования COMET, посвященного оценке эффективности монотерапии метотрексатом и комбинации метотрексата с этанерцептом⁷.

Сравнительный анализ результатов более ранних исследований по оценке эффективности комбинации метотрексата с ГИБП (ASPIRE, PREMIER, COMET),

в которых принимали участие пациенты с длительностью РА от одного года до двух лет, и более поздних исследований (AGREE, IMAGE), в которых принимали участие пациенты с длительностью заболевания три – шесть месяцев, продемонстрировал, что клиническая ремиссия в первых исследованиях составила 30–40%, в последних – порядка 70%⁸. Таким образом, при очень раннем РА эффективность лечения повышалась в 1,5 раза.

Аналогичная тенденция отмечена и при анализе результатов отечественного исследования РЕМАРКА, проведенного в НИИР им. В.А. Насоновой. Цель исследования – определить эффективность и безопасность комбинированной терапии метотрексатом (подкожное введение) и ГИБП при реализации концепции «Лечение до достижения цели» у больных с активным ранним РА и РА в развернутой стадии, имеющих факторы неблагоприятного прогноза. Согласно протоколу РЕМАРКА всем участникам была назначена терапия метотрексатом в дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед. Через 12 недель

⁷ Dougados M.R., van der Heijde D.M., Brault Y. et al. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone: findings from a randomized study (COMET) // J. Rheumatol. 2014. Vol. 41. № 10. P. 1922–1934.

⁸ Emery P. Why is there persistent disease despite biologic therapy? Importance of early intervention // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16. № 3. P. 115.



Национальный саммит по ревматологии

оценивалась эффективность терапии. В случае достижения ремиссии (SDAI < 3,3 балла) или хорошего терапевтического ответа больные продолжали получать метотрексат. Если на монотерапии препаратом не удавалось достичь ремиссии/низкой активности заболевания или хорошего терапевтического ответа, пациентов переводили на комбинацию «метотрексат + ГИБП».

В отсутствие активной ГКС-терапии назначение биологических препаратов потребовалось 81 (62,3%) больному, 50 из них применяли адалимумаб, 21 – абатацепт, 8 – цертолизумаба пэгол и 2 – тоцилизумаб. Решение

в связи с недостаточным контролем заболевания принималось в течение первых двух месяцев в отношении 25% пациентов, в течение первых трех месяцев – в отношении 33%, от трех до шести месяцев – в отношении 22% и свыше шести месяцев от начала терапии метотрексатом – в отношении 18% пациентов.

Оценка динамики активности заболевания по SDAI к концу шестого и 12-го месяца наблюдения показала, что при переходе на комбинацию с биологическими препаратами в первые три месяца от начала лечения метотрексатом результаты были лучше, чем при более позднем

переходе на указанную терапию. Так, в группе раннего перехода на комбинированную терапию клинической ремиссии достигли 55% пациентов (против 29% пациентов из группы более позднего перехода).

«Таким образом, назначение биологических препаратов при раннем РА связано с более благоприятными результатами, чем при длительно текущем РА. У большинства больных решение о применении комбинированной терапии целесообразно принимать в течение трех месяцев от начала назначения метотрексата», – констатировал профессор Д.Е. Каратеев.

Возможности достижения цели при отсрочке назначения ГИБП на два года при раннем РА

Профессор кафедры ревматологии профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Наталья Владимировна ЧИЧАСОВА отметила, что эффективность стратегии интенсивной терапии раннего РА для достижения цели подтверждена результатами двухлетнего многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования PREMIER⁹. В нем приняли участие больные активным РА с длительностью заболевания менее трех лет. Пациенты были рандомизированы на следующие группы: получавших монотерапию метотрексатом (n = 257), адалимумабом (n = 274) и комбинированную терапию адалимумабом и метотрексатом (n = 268).

Число достигших ответа по всем критериям ACR (20/50/70) через два года лечения было достоверно больше (p < 0,001)

среди получавших комбинацию адалимумаба и метотрексата, чем среди получавших монотерапию. При оценке отдельных параметров активности РА (количество припухших суставов, болезненных суставов, оценка утренней скованности) и качества жизни по HAQ (Health Assessment Questionnaire) также показан достоверно лучший результат на фоне комбинированной терапии, чем монотерапии (рис. 2).

«Комбинация адалимумаба с метотрексатом в течение всего слепого периода исследования продемонстрировала совершенно определенные и достоверные преимущества: примерно у половины больных наблюдалось стойкое подавление активности заболевания (по сравнению с монотерапией метотрексатом или адалимумабом). Таким образом, каждый второй пациент достигал ремиссии в течение двойного слепого периода на комбинированной терапии», –

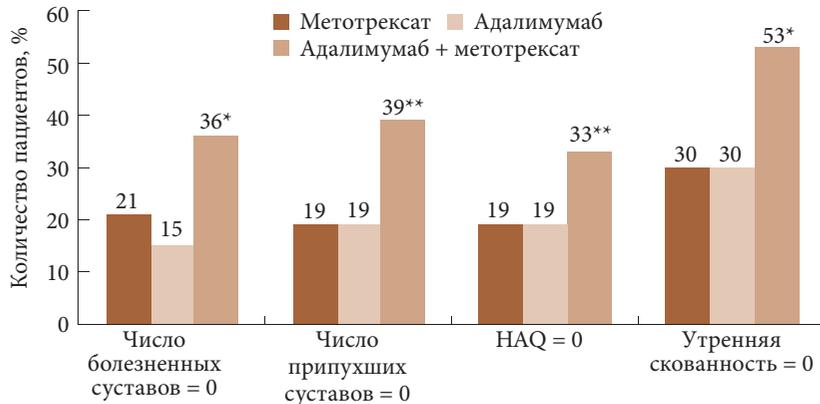


Профессор
Н.В. Чичасова

уточнила профессор Н.В. Чичасова.

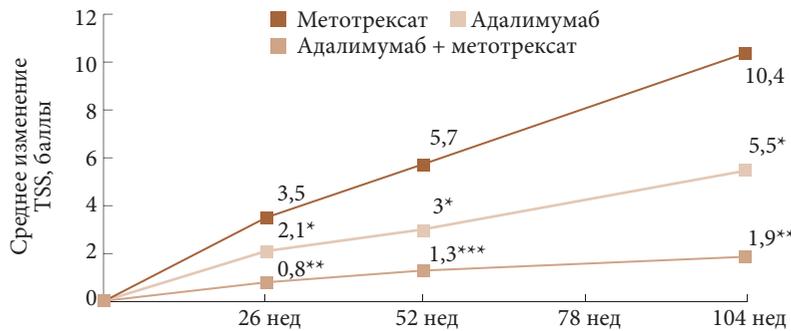
У пациентов, получавших комбинированную терапию адалимумабом с метотрексатом, изменение общего счета повреждений по модифицированному методу Шарпа (mTSS – total Sharp score) было достоверно меньше через шесть месяцев, год, полтора и два года по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию. Следует отметить, что монотерапия адалимумабом и комбинированная терапия с метотрексатом спо-

⁹ Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 1. P. 26–37.



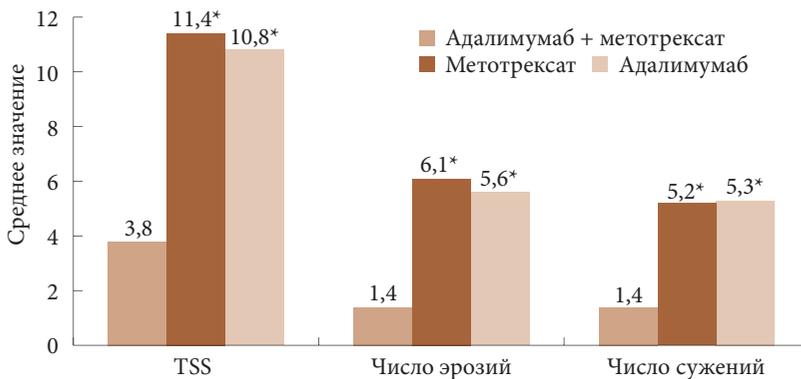
* $p < 0,05$ для комбинированной терапии против монотерапии.
** $p < 0,001$ для комбинации или монотерапии одним из препаратов.

Рис. 2. Сравнение эффективности трех видов терапии в исследовании PREMIER



* $p < 0,001$ против метотрексата.
** $p < 0,001$ против адалимумаба и метотрексата.
*** $p = 0,002$ против адалимумаба и $p < 0,001$ против метотрексата.

Рис. 3. Замедление деструкции суставов на фоне проводимой в течение двух лет терапии (исследование PREMIER)



* $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями.

Рис. 4. Показатели деструкции суставов через восемь лет терапии

способствовала достоверно более медленному прогрессированию заболевания, чем на фоне монотерапии метотрексатом (рис. 3). Среднее изменение mTSS при проведении комплексной терапии адалимумабом и метотрексатом через два года составило 1,9 (против 5,5 на монотерапии адалимумабом и 10,4 на монотерапии метотрексатом).

Через восемь лет терапии, после перевода всех пациентов на комбинацию «адалимумаб + метотрексат» (открытая фаза), среднее изменение mTSS было все же достоверно ($p < 0,001$) ниже в группе получавших комбинированную терапию с начала исследования (рис. 4).

Исходя из динамики рентгенологических показателей, через восемь лет терапии у пациентов, изначально принимавших комбинированную терапию, значение mTSS было меньше в 2,5 раза, сужение суставной щели – в два раза, число эрозий – в пять раз по сравнению с пациентами, начавшими лечение с монотерапии метотрексатом. Как результат, в два раза больше больных, стартовавших с комбинации «адалимумаб + метотрексат», достигли полного контроля над заболеванием¹⁰.

Последние данные свидетельствуют, что у больных, в дебюте получавших комбинированную терапию адалимумабом с метотрексатом, и через 10 лет лечения регистрируется лучший исход РА. Даже через 10 лет доля больных без рентгенологического прогрессирования среди них была меньше².

«Следовательно, при отсрочке назначения адалимумаба на два года при раннем РА не удастся достичь таких результатов, как при раннем назначении ГИБП», – подчеркнула в заключение профессор Н.В. Чичасова.

¹⁰ Breedveld F.C., Keystone E., van der Heijde D. et al. Initial combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes than with either monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: 8-year results of an open-label extension of a phase 3 trial. ACR, 2011. Poster 1231.



Национальный саммит по ревматологии

Возможности достижения цели при отсрочке назначения ГИБП на один год при длительно текущем РА – DE019 и личный опыт

В продолжение темы о наиболее оптимальных сроках назначения биологической терапии заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), академик РАН, д.м.н., профессор Вадим Иванович МАЗУРОВ в своем выступлении постарался ответить на вопрос: насколько успешно будет достигнута цель лечения больных развернутым или длительно текущим РА при отсрочке назначения ГИБП на год? В первую очередь докладчик проанализировал результаты долгосрочного исследования DE019¹¹.

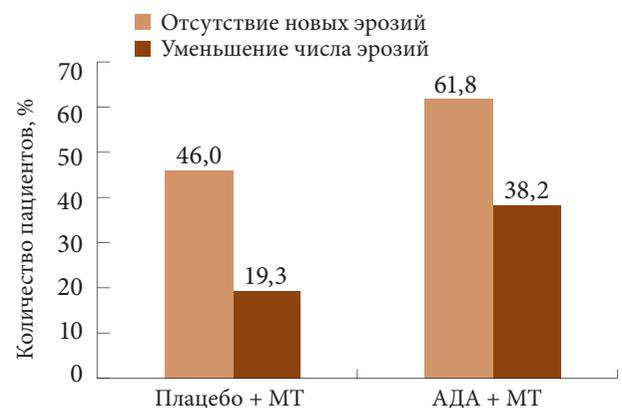
DE019 – мультицентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование продолжительностью 52 недели с последующим открытым периодом первоначальной терапии. Оно проводилось в 89 клиниках США и Канады. В исследовании были включены 619 больных активным РА с недостаточным эффектом терапии метотрексатом. Средний возраст участников – 57 лет, длительность заболевания – 10,9 года, число предшествующих БПВП – 2,4, исходный индекс Шарпа – 68,3 балла. Пациенты были разделены на три группы: первая (n = 207) получила адалимумаб в дозе 40 мг подкожно один раз в две недели в сочетании с метотрексатом, вторая (n = 212) – адалимумаб в дозе 20 мг подкожно один раз в неделю и метотрексат, третья (n = 200) – плацебо с метотрексатом. В от-

крытую фазу вошли 304 пациента. Данные, полученные в двойном слепом периоде, подтвердили целесообразность раннего назначения интенсивной терапии у больных длительно текущим РА с использованием комбинации «адалимумаб + метотрексат». Отсутствие рентгенологических признаков прогрессирования заболевания отмечалось у 61,8% пациентов на фоне терапии адалимумабом с метотрексатом и у 46% пациентов, принимавших плацебо и метотрексат. При этом у трети пациентов на фоне комбинированной терапии адалимумабом в сочетании с метотрексатом наблюдалось улучшение рентгенологической картины (рис. 5). Подобная тенденция отмечалась и через пять лет лечения в открытом продленном периоде исследования. Так, у 58% пациентов, исходно принимавших комбинацию «адалимумаб + метотрексат», отсутствовало рентгенологическое прогрессирование РА¹². В целом комбинированная терапия способствовала снижению прогрессирования и проявлений РА. Современная стратегия предусматривает лечение РА до достижения цели. Это значит, что необходимо добиться стойкой ремиссии заболевания. По данным продленной фазы исследования DE019, примерно 60% больных с длительно текущим РА, получавших комбинацию адалимумаба и метотрексата в течение первого года (двойной слепой период), поддерживали контроль над заболеванием в течение 10 лет¹³.



Профессор
В.И. Мазуров

По словам профессора В.И. Мазурова, накопленный к настоящему времени обширный исследовательский материал с участием когорты больных РА, включенных в регистр Центра терапии РА Санкт-Петербурга, также свидетельствует об эффективности биологической терапии в достижении клинической ремиссии при адекватном и своевременном ее назначении. В качестве примера докладчик привел данные собственного исследования эффективности комбинированной терапии



Примечание. МТ – метотрексат, АДА – адалимумаб.

Рис. 5. Показатели рентгенологического прогрессирования РА (исследование DE019)

¹¹ Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. № 5. P. 1400–1411.

¹² Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Inhibition of radiographic progression in patients with long-standing rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate for 5 years. EULAR, 2007. Abstr. THU0168.

¹³ Keystone E.C., van der Heijde D., Weinblatt M.E. et al. Effective disease control following up to 10 years of treatment with adalimumab in patients with long-standing rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: final 10-year results of the DE019 trial. EULAR, 2012. Abstr. SATO127.

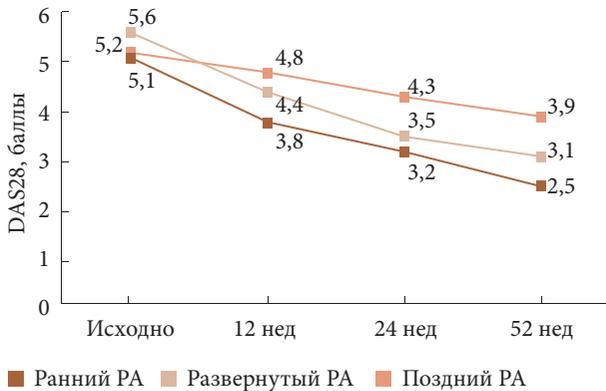


Рис. 6. Динамика индекса DAS28 у больных РА, получавших адалимумаб и метотрексат

адалимумабом и метотрексатом у пациентов с ранним, развернутым и поздним РА. Длительность лечения – 52 недели. В трех группах к концу исследования продемонстрированы хорошие клинические, рентгенологические и функциональные показатели, однако цели лечения (ремиссии/низкой активности заболевания) по DAS28 на фоне комбинированной терапии достигли только пациенты с ранним и развернутым РА. Пациенты с поздним РА достигли умеренной активности заболевания (рис. 6).

«Наши данные продемонстрировали совершенно очевидные вещи: длительность заболевания играет одну из важнейших ролей в степени ответа на проводимую терапию», – пояснил докладчик. В заключение В.И. Мазуров отметил, что в настоящее время своевременное назначение ГИБП, в частности адалимумаба, предоставляет вполне реальные возможности для достижения ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов как с ранним, так и с длительно текущим РА.

Данные исследования РЕМАРКА

Свое второе выступление профессор Д.Е. Каратеев посвятил детальному анализу предварительных данных еще продолжающегося исследования РЕМАРКА. Дизайн исследования РЕМАРКА представляет собой адаптацию концепции T2T для лечения больных ранним РА

и РА в развернутой стадии, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, путем подкожного введения метотрексата и применения ГИБП.

В предварительный анализ включены 130 пациентов: с ранним РА (n=70) и медленно текущим РА (n=60). У всех больных отмечалась высокая активность заболевания по индексам DAS28 (СРБ – С-реактивный белок), SDAI, CDAI. Различия между группами по количеству пациентов с эрозивным артритом и рентгенологической стадии заболевания были достоверными (p=0,005).

Всем больным подкожно назначался метотрексат в дозе 10 мг в неделю с быстрой эскалацией дозы до 25–30 мг в неделю. У 3/4 больных оптимальная доза составила 20–25 мг, только у 9 (6,9%) больных метотрексат был отменен. Монотерапия метотрексатом позволила достичь цели лечения (ремиссия/низкая активность РА) у 37,7% пациентов. Особенностью исследования стало ограничение по применению ГКС. Лишь 27 (17,7%) пациентов продолжали получать назначенный до включения в исследование метилпреднизолон в дозе 4–6 мг/сут.

При таком режиме лечения более 60% пациентов для достижения

цели нуждались в биологической терапии. В дополнение к метотрексату им были назначены ГИБП.

Через 12 месяцев наблюдения 37,7% пациентов получали монотерапию метотрексатом, 38,4% – комбинированную терапию адалимумабом и метотрексатом, 16,2% – комбинацию «метотрексат + абатацепт», 6,2% – комбинацию «метотрексат + цертолизумаб пэгол», 1,5% – «метотрексат + тоцилизумаб».

Согласно полученным данным, цель лечения к 12 месяцам по индексам DAS28, SDAI, CDAI была достигнута у 75% пациентов, в том числе ремиссия – у 41,3% больных по DAS28 и 37,7% по SDAI.

У больных ранним РА потребность в ГИБП была достоверно ниже. Их добавление требовалось только 52,2% пациентов (против 78,6% пациентов с развернутым РА).

Следует отметить, что различия по дозам метотрексата в группах раннего РА и развернутого РА отсутствовали, а наличие низких доз ГКС не влияло на частоту назначения ГИБП. Переключение на другие ГИБП потребовалось трем больным ранним РА и девяти с развернутым РА.

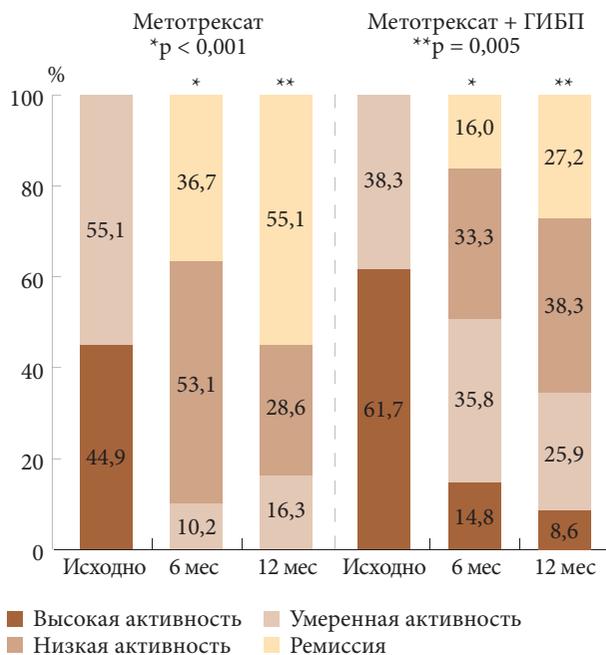


Рис. 7. Динамика активности РА по SDAI через 6 и 12 месяцев на фоне монотерапии метотрексатом (n = 49) и комбинированной терапии метотрексатом и ГИБП (n = 81)



Национальный саммит по ревматологии

Динамика активности РА у пациентов на монотерапии метотрексатом была лучше, чем у больных на комбинации метотрексата и ГИБП (рис. 7). Это связано с селекцией пациентов, хорошо отвечающих на метотрексат, что соответствует стратегии T2T и имеет немаловажное медицинское и экономическое значение. Ремиссии или низкой активности заболевания по SDAI через 12 месяцев достигли 83,7% пациентов на монотерапии и 65,5% пациентов на комбинированной терапии. Как отметил профессор Д.Е. Каратеев, это была группа больных, исходно хорошо ответивших на терапию метотрексатом, а пациенты, которым потребовалось добавление ГИБП, были изначально более резистентными.

Таким образом, в случае изначально хорошего ответа на лечение монотерапия метотрексатом (подкожное введение) может быть эффективнее его комбинации с ГИБП.

Аналогичные данные получены и в отношении нормализации функции суставов (HAQ < 0,5 балла), которую по окончании 12 месяцев на монотерапии достигли 69,4% больных, а на комбинированной – 51,9%.

Оценка динамики индекса SDAI в зависимости от выбора первого ГИБП показала большую эффективность ингибитора ФНО-альфа (адалимумаба), которая была достоверно более выраженной ($p < 0,05$), особенно в первые шесть месяцев наблюдения.

Завершая выступление, профессор Д.Е. Каратеев акцентировал

Больные ранним РА имеют больше шансов достичь ремиссии, а пациенты, нуждающиеся в назначении ГИБП, могут иметь более тяжелый и прогностически неблагоприятный субтип РА, резистентный к проводимой терапии

внимание участников сессии на предварительных результатах исследования РЕМАРКА: больные ранним РА имеют больше шансов достичь ремиссии, а пациенты, нуждающиеся в назначении ГИБП, могут иметь более тяжелый и прогностически неблагоприятный субтип РА, резистентный к проводимой терапии.

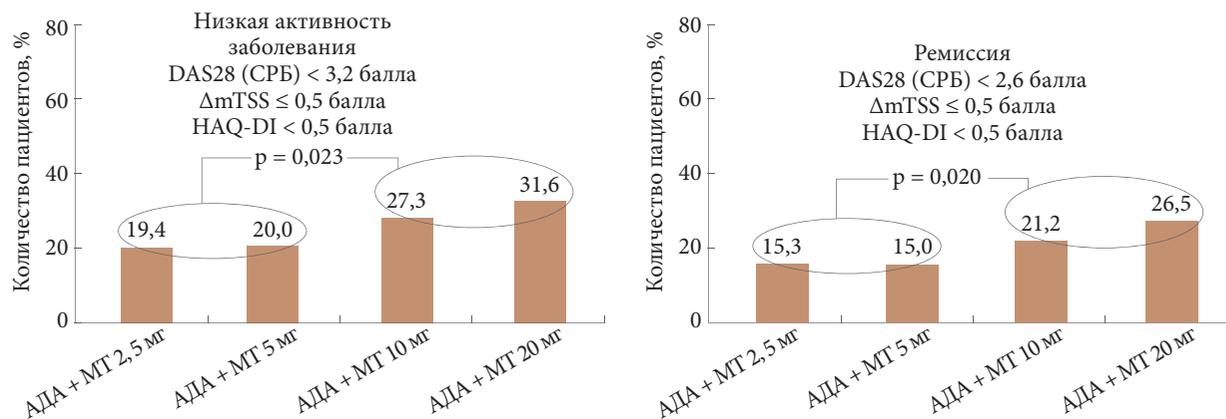
Оптимальная доза метотрексата в сочетании с адалимумабом – 10 и 20 мг

Профессор Н.В. Чичасова во втором выступлении остановилась на возможности повышения эффективности комбинированной терапии метотрексатом и адалимумабом путем оптимизации дозы первого. Она представила результаты исследования CONCERTO¹⁴.

Исследование CONCERTO – это 26-недельное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах. Оно включало метотрексат-наивных больных. Длительность заболевания – менее года. Все пациенты были рандомизированы на четыре группы для терапии адалимумабом

в дозе 40 мг один раз в две недели (открытый режим) в комбинации с метотрексатом в дозах от 2,5 до 20 мг один раз в неделю перорально (слепой режим).

В первой группе участники получали метотрексат в дозе 2,5 мг, во второй – в дозе 5 мг, в третьей – в дозе 10 мг, в четвертой – в дозе



Примечание. АДА – адалимумаб, МТ – метотрексат.

Рис. 8. Полный контроль заболевания на 26-й неделе комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом в разных дозах

¹⁴ Burmester G., Kivitz A., Kupper H. et al. Efficacy, pharmacokinetics and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO Trial. EULAR, 2013. Abstr. OPO067.

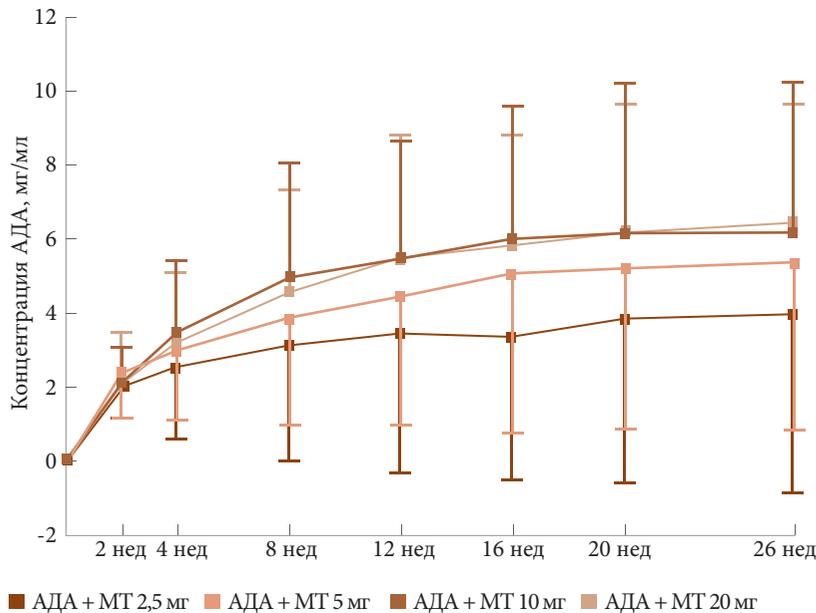


Рис. 9. Изменение концентрации адалимумаба в равновесном состоянии в зависимости от дозы метотрексата

20 мг. В последней группе доза препарата наращивалась постепенно – с 12,5 до 20 мг к восьмой неделе терапии.

Поскольку участники – пациенты с ранним РА, для включения в исследование помимо параметров активности заболевания изучались параметры, которые позволяли подтвердить диагноз, а именно: наличие одной и более эрозии в костях мелких суставов, положительного ответа на ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цикли-

ческому цитруллинированному пептиду.

Согласно данным исследования, на 26-й неделе достоверно больше пациентов достигли низкой активности заболевания/ремиссии по индексам DAS28 и CDAI на более высоких дозах метотрексата – 10 и 20 мг в неделю. При этом достоверная тенденция к улучшению была зарегистрирована уже на 12-й неделе и сохранялась до конца наблюдения.

Доля пациентов без рентгенологического прогрессирования была одинаково высока во всех четырех группах и достоверно не различалась (изменение TSS от начала исследования до 26-й недели $\leq 0,5$ балла), что, по мнению профессора Н.В. Чичасовой, объясняется способностью адалимумаба тормозить прогрессирование структурных повреждений суставов.

Результаты работы свидетельствовали о достоверной связи между увеличением дозы метотрексата и повышением доли

пациентов, достигших полного контроля заболевания (рис. 8).

Примерно 32% пациентов в группе метотрексата в дозе 20 мг достигли полного контроля заболевания по показателю низкой активности заболевания и 26,5% пациентов – по показателю клинической ремиссии.

Интересные данные получены при изучении изменения фармакокинетики адалимумаба в разных группах. Показано, что концентрация адалимумаба в равновесном состоянии менялась в зависимости от дозы метотрексата: она увеличивалась при увеличении дозы метотрексата от 2,5 до 10 мг (рис. 9)¹⁵. Однако концентрация адалимумаба в равновесном состоянии не различалась при дозах 10 и 20 мг. Более высокая иммуногенность отмечалась при более низких дозах метотрексата – количество больных с антителами к адалимумабу было почти в два раза выше в первых двух группах, нежели в двух других.

Параметры активности заболевания оценивались и по сообщениям пациентов, которые не почувствовали разницы в дозах метотрексата. Значительное улучшение по HAQ-DI у пациентов отмечалось от начала исследования до четвертой недели и сохранялось до его окончания. Улучшение функций, как и улучшение по DAS28, которое наступало к восьмой неделе и поддерживалось в течение всего срока исследования, не зависело от дозы метотрексата и, безусловно, было результатом действия адалимумаба.

Не зависела от дозы метотрексата и динамика ментальной (MCS) и физической (PCS) активности по SF-36, как и качество сна по MOS-SS (Medical Outcomes Study Sleep Scale). Улучшение сна отмечалось у всех пациентов с восьмой недели терапии.

¹⁵ Burmester G.R., Kivitz A.J., Kupper H. et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 6. P. 1037–1044.



Национальный саммит по ревматологии

Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом метотрексата, отмечались редко. При этом частота некоторых из них (инфекции, тошнота, выпадение волос) была обусловлена увеличением дозы препарата до 10 и 20 мг в неделю. Это позволило предположить, что

в комбинации с адалимумабом следует использовать минимально эффективные дозы метотрексата. Серьезные НЯ не наблюдались. Докладчик отметила, что в исследовании CONCERTO продемонстрирована статистически значимая тенденция к повышению

эффективности комбинированной терапии у больных ранним активным РА – пропорционально увеличению дозы метотрексата с 2,5 до 10 и 20 мг. Важно и то, что сывороточная концентрация адалимумаба была выше в группах метотрексата 10 и 20 мг.

Оптимальная доза метотрексата в сочетании с адалимумабом с учетом данных УЗИ. Исследование MUSICA

Свой следующий доклад профессор Д.Е. Каратеев начал с краткого систематического обзора литературы за 2009 г., в котором указывается, что оптимальный подход к применению метотрексата при РА, основанный на доказательной медицине, предусматривает начало терапии с перорального приема препарата в дозе 15 мг в неделю с постепенным увеличением дозы на 5 мг в месяц до 25–30 мг в неделю или до максимально переносимой дозы, а при недостаточной эффективности данной схемы – переход на подкожное введение¹⁶. Возможность повышения эффективности лечения РА с использованием низких или более высоких доз метотрексата в комбинации с ГИБП докладчик рассмотрел на основе результатов исследования MUSICA¹⁷.

MUSICA – двойное слепое рандомизированное исследование в параллельных группах, в ходе которого оценивалось влияние дозы метотрексата на исходы и ультразвуковую динамику заболевания у пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА с предшествующей неэффективностью БПВП. В исследование были включены 309 пациентов, не ответивших на терапию метотрексатом. Участников разделили на две группы. Все пациенты получали адалимумаб в дозе 40 мг один раз

в две недели. Пациенты первой группы (n = 154) в комбинации с адалимумабом применяли метотрексат в дозе 20 мг/нед, пациенты второй группы (n = 155) – метотрексат в дозе 7,5 мг/нед. Достоверная разница в группах была получена только по таким показателям, как количество припухших суставов (9,6 ± 12,8 против 7,7 ± 10,5, p = 0,028), оценка активности заболевания врачом (23,7 ± 21,3 против 19 ± 17,4 балла, p = 0,035). Достоверной разницы в отношении критериев ACR 20/50/70, HAQ, числа болезненных суставов, оценки боли пациентом, синовиальной гипертрофии и васкуляризации, эрозий кости не наблюдалось. Динамика HAQ-DI была аналогичной в обеих группах и сохранялась до 24-й недели.

Таким образом, разница в клинических и ультразвуковых показателях эффективности лечения между более низкими и более высокими дозами метотрексата в комбинации с адалимумабом оказалась незначительной.

НЯ, связанные с приемом метотрексата, отмечались редко. При этом частота некоторых НЯ нарастала по мере увеличения дозы метотрексата, поэтому авторы исследования сделали вывод: в комбинации с адалимумабом следует использовать минимальные дозы метотрексата.

«Однако я не могу полностью согласиться с этим утверждением, поскольку предварительные результаты исследования РЕМАРКА по применению разных доз метотрексата, вводимых подкожно, с биологическими препаратами показывают эффективность и хороший профиль безопасности комбинированной терапии с высокими дозами первого», – пояснил докладчик. Согласно данным исследования РЕМАРКА, к 12-му месяцу наблюдения больные РА, получавшие комбинированную терапию метотрексатом в дозе 25–30 мг/нед и ГИБП, достоверно чаще достигали цели лечения (ремиссии/низкой активности заболевания) по DAS28 и SDAI, чем пациенты, принимавшие ГИБП в комбинации с метотрексатом в дозе 10–15 мг/нед. Серьезные НЯ, связанные с применением метотрексата, не выявлены.

В заключение Д.Е. Каратеев сформулировал следующие выводы:

- при пероральном приеме метотрексата в комбинации с ГИБП доза первого незначительно влияет на результаты терапии;
- при подкожном введении метотрексата в комбинации с ГИБП доза препарата более 20 мг/нед связана с достоверно более выраженным снижением активности тяжелого РА.

¹⁶ Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 7. P. 1094–1099.

¹⁷ Kaeley G. Impact of methotrexate dose reduction upon initiation of adalimumab on clinical and ultrasonographic parameters in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. ACR, 2013. Abstr. 2686.

ревматология



Безопасность ГИБП: значение рекомендаций EULAR-2013

В начале своего следующего доклада Ф. Бредвилд отметил: «Безопасность терапии остается ключевым фактором в лечении больных биологическими препаратами. Безопасность применения ингибиторов ФНО-альфа подтверждена в многочисленных исследованиях». Так, в исследовании с участием 268 пациентов с ревматоидными заболеваниями анализ причин отмены ингибиторов

ФНО-альфа показал, что частота прекращения лечения из-за появления НЯ значимо не различается у препаратов этой группы¹⁸. Наиболее частыми НЯ являются инфузионные реакции, инфекции, печеночная, почечная или гематологическая дисфункция, сердечно-сосудистые, неврологические и психотические нарушения, злокачественные новообразования.

Факторами риска, ассоциированными с развитием осложнений у получающих ГИБП, являются прием иммуносупрессивных препаратов, ГКС (длительно и в высоких дозах), значимые сопутствующие заболевания, в том числе злокачественные, соединительной ткани, хирургические вмешательства, пожилой возраст, контакт с туберкулезными больными, гепатит С в анамнезе, носительство гепатита¹⁹.

При обновлении рекомендаций по ведению больных РА сделан систематический обзор ряда исследований, посвященных оценке риска развития инфекционных заболеваний при лечении ингибиторами ФНО-альфа. Согласно Кохрановскому обзору биологические агенты как группа были ассоциированы со статистически значимой более высокой частотой развития серьезных инфекций и реактивации туберкулеза. Значимо более высокий риск развития серьезных инфекций по сравнению с контрольной груп-

пой был отмечен в группах цертолизумаба пэгол и анакинры²⁰.

«Регистры являются полезным инструментом для оценки долговременной безопасности биологических агентов. Они предоставляют ценные данные о безопасности ГИБП, включая частоту развития туберкулеза, прерывания лечения вследствие НЯ, влияние на протекание беременности и появление злокачественных новообразований. Эти данные очень важны для планирования терапевтических мероприятий», – подчеркнул профессор Ф. Бредвилд.

Так, по данным регистра DREAM, при длительном использовании в клинической практике ингибиторов ФНО-альфа частота возникновения серьезных инфекций составила 2,6 на 100 пациенто-лет²¹. Однако в других регистрах она оказалась более высокой (RABBIT, BSRBR) (рис. 10)²².

У пациентов с РА, получавших ГИБП, более высокий риск развития инфекций в течение года зафиксирован на фоне ритуксимаба, инфликсимаба и этанерцепта. Частота госпитализаций по поводу инфекций составила 17,4, 16,1 и 14,8 случая/100 пациенто-лет (скорректированный риск 1,37 (95% ДИ 1,2–1,55), 1,39 (95% ДИ 1,19–1,61), 1,26 (95% ДИ 1,08–1,48) соответственно)²³. Для тоцилизумаба, адалимумаба и абатацепта – 13,8, 13,8 и 12,3 случая/100 пациенто-лет соответственно.

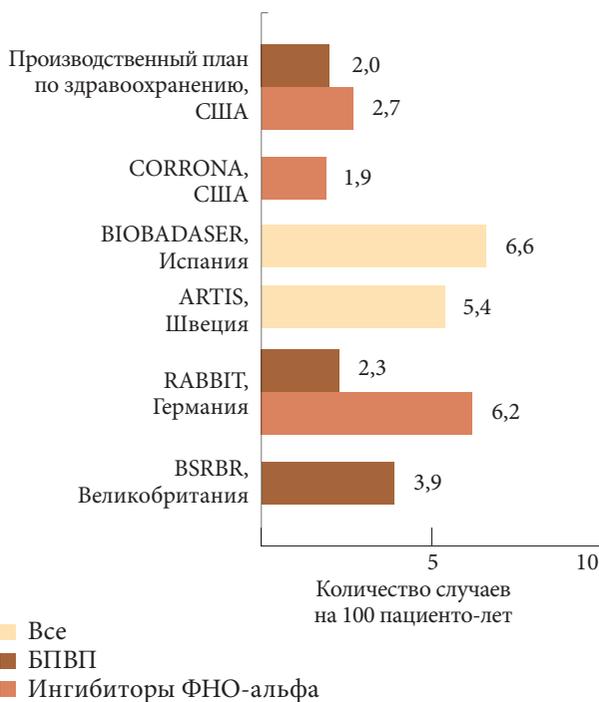


Рис. 10. Частота развития серьезных инфекций у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО-альфа

¹⁸ Fabbroni M., Cantarini L., Caso F. et al. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF-α agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice // Mediators Inflamm. 2014. Vol. 2014. ID. 862969 // dx.doi.org/10.1155/2014/862969.

¹⁹ Selmi C., Ceribelli A., Naguwa S.M. et al. Safety issues and concerns of new immunomodulators in rheumatology // Expert. Opin. Drug. Saf. 2015. Vol. 14. № 3. P. 389–399.

²⁰ Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 2. CD008794.

²¹ Kievit W., Franssen J., Adang E.M. et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register // Rheum. (Oxford). 2011. Vol. 50. № 1. P. 196–203.

²² Curtis J.R., Jain A., Askling J. et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries // Semin. Arthritis Rheum. 2010. Vol. 40. № 1. P. 2–14.

²³ Yun H., Xie F., Delzell E.S. et al. Comparative safety of biological agents among medicare rheumatoid arthritis patients. ACR, 2013. Abstr. 2319.



Национальный саммит по ревматологии

У пациентов с РА, получавших ГИБП, риск развития *Herpes zoster* достоверно не различался²⁴.

Таким образом, данные регистров демонстрируют разную частоту развития инфекций для разных ГИБП.

Клинические исследования подтверждают, что частота серьезных инфекций при применении ингибиторов ФНО-альфа у больных РА поддерживается на одном уровне независимо от длительности терапии. Такие инфекции поддаются контролю, если своевременно проводить обследование пациента. Особое внимание должно уделяться пациентам с такими факторами риска, как возраст старше 60 лет, одновременный прием ГКС, метотрексата.

В последнее время активно исследуется связь между развитием злокачественных новообразований и терапией ГИБП. Установлено, что РА ассоциирован с повышенным риском возникновения лимфомы и степень риска увеличивается с увеличением активности заболевания²⁵.

Сравнение ингибиторов ФНО-альфа с другими протиревматическими видами терапии свидетельствует, что риск развития злокачественных новообразований на их фоне практически одинаков, а снижение активности воспаления способствует уменьшению риска развития лимфомы. По данным регистра Швеции, по сравнению с РА средний риск развития лимфомы при псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите не повышен, несмотря на то что нельзя исключить его увеличение в подгруппе пациентов с псориатическим артритом, получающих лечение метотрексатом и сульфасалазином²⁶. Таким образом, повышенный риск возникновения лимфомы у пациентов с РА прямо не ассоциируется с данным видом лечения.

В настоящее время проведены исследования, доказавшие, что терапия ингибиторами ФНО-альфа также не ассоциирована с увеличением риска развития венозных тромбоемболий²⁷.

Факторами риска, ассоциированными с развитием осложнений у получающих ГИБП, являются прием иммуносупрессивных препаратов, ГКС (длительно и в высоких дозах), значимые сопутствующие заболевания, хирургические вмешательства, пожилой возраст, контакт с туберкулезными больными, гепатит С в анамнезе, носительство гепатита

В заключение Ф. Бредвилд отметил, что для обеспечения безопасности терапии ГИБП требуется проведение тщательного скрининга больных до начала лечения для исключения наличия инфекций, онкологических заболеваний, сопутствующих заболеваний. При правильном терапевтическом подходе применение ГИБП у пациентов с ревматическими заболеваниями является эффективным и безопасным.

Иммуногенность ГИБП: влияние на эффективность и безопасность терапии

Профессор В.И. Мазуров во втором своем докладе рассмотрел вопросы иммуногенности биологических препаратов. Несмотря на то что применение ГИБП в сочетании с метотрексатом открыло принципиально новые терапевтические возможности в лечении РА, в этой области остается много

нерешенных вопросов. Примерно у 20–30% пациентов после проведенного лечения сохраняется активность заболевания²⁸. У 30% больных, ответивших на терапию ГИБП, при длительном лечении отмечается снижение их эффективности²⁹.

Результаты исследований показали, что образование антител

к ингибиторам ФНО-альфа в ряде случаев может существенно влиять на эффективность терапии и повысить риск развития НЯ³⁰. После терапии ингибиторами ФНО-альфа наблюдается увеличение количества Th17-клеток, которые обуславливают рецидив и повышение активности заболевания. Возможно, этим

²⁴ Yun H., Xie F., Delzell E. et al. Risks of Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2015. Vol. 67. № 5. P. 731–736.

²⁵ Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 12. P. 1863–1869.

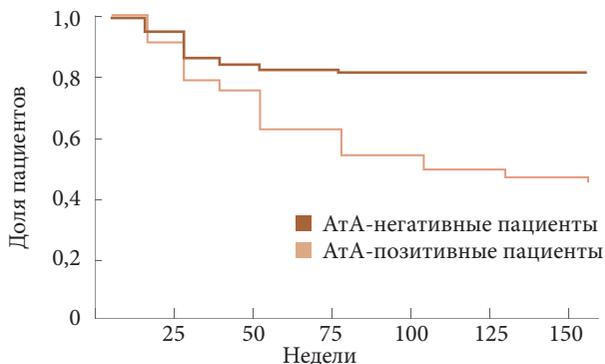
²⁶ Hellgren K., Smedby K.E., Backlin C. et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden // Arthritis Rheum. 2014. Vol. 66. № 5. P. 1282–1290.

²⁷ Davies R., Galloway J.B., Watson K.D. et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 10. P. 1831–1834.

²⁸ Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009 // Nat. Rev. Rheumatol. 2009. Vol. 5. № 10. P. 531–541.

²⁹ Yazici Y. Treatment of rheumatoid arthritis: we are getting there // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9685. P. 178–180.

³⁰ Calabrese L.H. Molecular differences in anticytokine therapies // Clin. Exp. Rheumatol. 2003. Vol. 21. № 2. P. 241–248.



Примечание. AtA – антитела к адалимумабу.

Рис. 11. Прекращение терапии из-за ее неэффективности

объясняется тот факт, что у многих пациентов нет полного ответа на терапию ингибиторами ФНО-альфа³¹.

Иммуногенность – способность антигена вызывать иммунный ответ независимо от его иммунной специфичности или способность вещества вызывать специфический иммунный ответ с развитием иммунитета. Степень иммуногенности зависит не только от свойств молекулы антигена, но и от способа введения в организм, дополнительных воздействий. Высокой иммуногенностью обладают белки и углеводы. Нуклеиновые кислоты, липиды и другие органические вещества зачастую слабо иммуногенны и могут выступать в роли эффективных антигенов только в составе комплексных соединений. С повышением молекулярной массы растет иммуногенность. Известно, что антигеном является биополимер, генетически чужеродный для организма, который распознается иммунной системой и вызывает иммунные реакции, направленные на устранение антигена. Под антигенностью понимают потенциальную способность молекул антигена активировать

компоненты иммунной системы и специфически взаимодействовать с факторами иммунитета.

Биологические лекарственные препараты (эритропоэтин, инсулин, ГИБП) – вещества белковой природы с высокой молекулярной массой, вырабатываемые живыми клетками, могут стать субстратом для выработки антител.

Иммуногенность является характерным свойством всех ГИБП. Нейтрализующие антитела к ГИБП связываются с нефункциональной частью молекулы ГИБП, а нейтрализующие антитела – с Fab-фрагментом и могут снижать ее потенциальную способность связываться с ФНО. Иммунный комплекс представляет собой взаимодействие растворимого антигена и антитела. Антитела к ГИБП, как нейтрализующие, так и ненейтрализующие, могут не влиять или, напротив, влиять на клиренс, эффективность, вызывать реакции гиперчувствительности, а также образование иммунных комплексов. При наличии антител к препарату может увеличиться частота инфузионных реакций.

Формирование антител к ГИБП зависит от иммунной компетентности организма, генетической предрасположенности и целого ряда других факторов.

Генетическая предрасположенность – это группа состояний, которые связаны с наличием гиперчувствительности, формирующейся в ходе жизнедеятельности организма, но генетически детерминированные на уровне генома. К факторам, влияющим на формирование антител к препарату, относятся композиты, которые входят в состав препаратов, структурные свойства препара-

тов, Т-клеточные эпитопы, способность антигена связываться с Fab-фрагментом, последовательная вариабельность мышинового компонента, сочетанное использование иммуномодулирующих препаратов, частота, доза и способ введения препарата³².

Иммунный ответ на биологические препараты может повлиять на их эффективность и переносимость, включая развитие инфузионных реакций, гиперчувствительности, отсутствие ответа на лечение.

На сегодняшний день в ряде исследований показано, что наличие антител в невысоком титре не влияет на эффективность проводимой терапии ГИБП.

Однако на эффективность препарата влияет его концентрация в крови. Чем выше уровень генноинженерного препарата в крови, тем более значим клинический ответ. В открытом исследовании с участием пациентов с РА, получавших терапию этанерцептом, установлена достоверная связь между эффективностью лечения и уровнем содержания препарата в сыворотке крови больных³³.

В ряде исследований по оценке эффективности адалимумаба было показано, что не у всех позитивных по антителам пациентов снижается эффективность терапии. 62% из них продолжили лечение. Однако 14% пациентов, у которых не были обнаружены антитела, прекратили терапию из-за ее неэффективности³⁴ (рис. 11). Следовательно, наличие антител не всегда является причиной снижения эффективности терапии ГИБП.

Вместе с тем не вызывает сомнений, что применение ингибиторов ФНО-альфа связано с формированием антител к ним, а концен-

³¹ Alzabin S., Abraham S.M., Taher T.E. et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 10. P. 1741–1748.

³² Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals // Nat. Rev. Drug. Discov. 2002. Vol. 1. № 6. P. 457–462.

³³ Jamnitski A., Krieckaert C.L., Nurmohamed M.T. et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 1. P. 88–91.

³⁴ Bartelds G.M., Krieckaert C.L., Nurmohamed M.T. et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up // JAMA. 2011. Vol. 305. № 14. P. 1460–1468.



Национальный саммит по ревматологии

трация препарата в крови может зависеть от индивидуальных характеристик пациента (веса, возраста, пола).

Некоторые пациенты с антителами к ФНО хорошо отвечают на терапию, поскольку концентрация ГИБП в крови во многом зависит

тует поддержанию достигнутого эффекта в течение длительного времени. Влияние метотрексата на образование антител носит дозозависимый характер. По данным целого ряда исследований, при высоких дозах препарата ($\geq 22,5$ мг в неделю) у пациентов

ногенности к другим препаратам этой группы. Наличие антител к инфликсимабу, например, не означает появления антител к другому ГИБП – адалимумабу. Поэтому при недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО-альфа целесообразно назначение другого ГИБП.

Еще один важный вопрос применения биологической терапии – развитие иммуногенности при длительном приеме ГИБП. Анализ регистров показывает, что через год частота прекращения терапии была одинаковой для этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба, а через три-четыре года несколько выше для инфликсимаба.

Основные причины отмены ГИБП – первичная или вторичная неэффективность, НЯ, финансовые причины и др.

Таким образом, в настоящее время связь между наличием антител к ГИБП и их клинической эффективностью не имеет достаточной доказательной базы и не может быть признана критерием выбора препарата. Решение о выборе ГИБП должно основываться на клинической эффективности и безопасности препарата, установленных в рандомизированных клинических исследованиях и реальной клинической практике.

На сегодняшний день в ряде исследований показано, что наличие антител в невысоком титре не влияет на эффективность проводимой терапии ГИБП. Однако на эффективность препарата влияет его концентрация в крови. Чем выше уровень генно-инженерного препарата в крови, тем более значим клинический ответ

от уровня антител, а не от их наличия или отсутствия. Концентрация ГИБП в крови в большей степени коррелирует с клинической эффективностью, чем уровень антител. У части пациентов причина неэффективности лечения ГИБП не связана ни с наличием антител, ни с концентрацией препарата в крови.

Золотым стандартом лечения РА является метотрексат. Биологическая терапия в сочетании с метотрексатом способс-

с РА, псориатическим артритом отмечается более значимое снижение образования антител, чем при низких дозах (5–10 мг)³⁵.

Метотрексат снижает образование нейтрализующих антител к ГИБП, влияет на их клиренс.

Данные о влиянии на клиническую эффективность биологической терапии перекрестной иммуногенности ГИБП неоднозначны. Антитела к одному ингибитору ФНО-альфа могут влиять или не влиять на риск развития имму-

Результаты внедрения принципов T2T в России

Профессор кафедры терапии и ревматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор Александр Михайлович ЛИЛА в своем докладе представил результаты внедрения в российскую практику концепции T2T.

В соответствии с существующей концепцией основной целью лечения РА является достижение клинической ремиссии. При длительном течении заболевания альтернативной целью может стать

низкая активность заболевания. Независимой маркетинговой компанией «Астон Консалтинг» при непосредственном участии АРР было проведено исследование результатов внедрения концепции T2T в России. Оценивались изменения, произошедшие в практике лечения РА в 21 ведущем центре страны с 2010 по 2013 г.

Анализ эффективности лечения, особенностей фармакотерапии, отношения к информированию взрослых пациентов о прогнозе



Профессор
А.М. Ли́ла

³⁵ Krieckaert C.L., Nurmohamed M.T., Wolbink G.J. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 11. P. 1914–1915.

ревматология



и вариантах течения РА, его диагностике и современных подходах к лечению заболевания проводили на основании результатов опроса врачей.

В исследование были включены 568 пациентов в 2010 г. и 507 пациентов в 2013 г. При распределении больных по степеням активности РА умеренная активность заболевания была отмечена в 46% случаев, высокая – в 30–34%.

Прерывание лечения из-за отсутствия препаратов в 2010 г. констатировали 80% опрошенных врачей, в 2013 г. – 87%, из-за НЯ – 80%, из-за нарушения схемы применения препаратов по вине пациента в 2010 г. – 50%, в 2013 г. – 63% врачей.

Частота визитов пациентов и частота назначений визитов врачом практически совпадали, что свидетельствует о высокой приверженности лечению. Отмечено повышение количества повторных рентгенологических исследований пораженных суставов, что связано с коррекцией рекомендаций – в настоящее время для более полного контроля за течением РА такое исследование лучше проводить один раз в шесть, а не в 12 месяцев. В 2010 г. рентгенологические исследования один раз в шесть месяцев врачи назначали в 10% случаев, в 2013 г. – в 17%, один раз в 12 месяцев – в 83 и 70% случаев соответственно. «В этом вопросе необходимо придерживаться стандартов лечения территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи, учитывая особенности течения заболевания у конкретного пациента», – прокомментировал А.М. Лиля.

Была проанализирована частота пальпации суставов и использования индекса DAS28 для оценки состояния. Первый показатель составил 93 и 93% соответственно, второй – 77 и 87%. «Однако в клинической практике эти цифры могут быть в два раза ниже», – пояснил докладчик.

Согласно данным опроса за 2013 г., 100% врачей считают важным обучение пациентов, проведение бесед о механизме развития и прогрессирования РА, современных методах лечения, необходимых обследованиях и др. При этом частота проведения бесед с больными во время визита была высокой – 70% случаев.

Отмечено, что в 2013 г. по сравнению с 2010 г. снизилось число применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – 88 против 94%, а также

в 2013 г. смогли получить ГИБП в достаточном объеме.

Профессор А.М. Лиля представил также данные о результатах лечения больных РА в клинической ревматологической больнице № 25 Санкт-Петербурга. В 2014 г. 89 пациентам поставлен диагноз РА и назначена терапия БПВП. Через три месяца больным был назначен повторный осмотр, рекомендации выполнили только 17 человек. В то же время на первый осмотр к врачу-ревматологу 10 больных пришли только через шесть меся-

Применение ГИБП в терапии ревматических заболеваний приводит к снижению их активности. Основными причинами перевода на другой ГИБП являются неэффективность и инфузионные реакции. Более высокая частота случаев неэффективности и НЯ наблюдалась при введении инфликсимаба, низкая частота случаев неэффективности – при применении адалимумаба, абатацепта, этанерцепта

БПВП – 83 против 93%. В 2013 г. использование системных ГКС сократилось на 15%, но увеличилась доля их локального применения (31 против 27%). Использование в терапии ГИБП увеличилось с 7,6 до 10%.

Для лечения пациентов по-прежнему назначаются БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), комбинация метотрексата с другими БПВП. В 2013 г. в два раза повысилось применение комбинаций метотрексата с ГИБП.

Поскольку с 2010 по 2013 г. врачи стали чаще ставить в качестве целей терапии достижение низкого уровня активности заболевания, клинической ремиссии, отсутствие болезненных суставов и поддержание/улучшение уровня повседневной активности, число пациентов, у которых цели терапии были достигнуты, увеличилось (до 1/3 от всех пациентов). При этом 50% врачей утверждали, что все их больные

цель, восемь – через девять, а три – через год. Неэффективность назначенных БПВП отмечалась в 24% случаев, значимое снижение индекса DAS28 – в 75,9%, повышение – в 17,2% случаев.

Анализ, выполненный по результатам регистра Центра антицитокиновой терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, демонстрирует увеличение в последние годы доли метотрексата в базисной терапии РА. Применение ГИБП при ревматических заболеваниях приводит к снижению их активности. Основными причинами перевода на другой ГИБП являются неэффективность и инфузионные реакции. Более высокая частота случаев неэффективности и НЯ наблюдалась при введении инфликсимаба (пациентов переводили на терапию ритуксимабом), низкая частота случаев неэффективности – при применении адалимумаба, абатацепта, этанерцепта.



Профессор
Е.В. Жилиев

Главный внештатный специалист-ревматолог Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры ревматологии Российской медицинской академии последипломного образования, д.м.н., профессор Евгений Валерьевич ЖИЛЯЕВ стоял у истоков создания Московского единого регистра артритов (МЕРА). С самого начала создатели регистра МЕРА преследовали несколько целей: административные, научные, медицинские. Основными задачами были оценка эффективности и безопасности терапии ГИБП, поиск предикторов эффекта и безопасности, оптимизация использования препаратов, планирование и учет расходов ГИБП, контроль качества медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями.

На 30 декабря 2014 г. в регистр было включено 315 пациентов (70% от всех зарегистрированных пациентов, получавших ГИБП по поводу РА). Более одного визита завершено у 131 пациента (41,6% больных, включенных в регистр).

Среди пациентов с РА, получавших ГИБП, половина не использовала метотрексат. Самая распространенная доза препарата – 10 мг (16,7% больных). Метотрексат в дозе 15 мг принимали 14,4% больных, в дозе 20 мг – 8%. Среди пациентов, получавших метотрексат, 60% применяли препарат перорально, 24% – подкожно, 16% – внутримышечно.

Практически 1/3 больных, у которых средний срок использования

Внедрение мониторинга ведения больных РА в Москве: результаты регистра МЕРА

ГИБП составлял около трех лет, получали ГКС в дозе 10–15 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

При анализе эффективности ГИБП отмечено, что цели лечения (низкая активность или ремиссия) не достигаются большинством пациентов на всех препаратах.

Была выделена группа пациентов ($n = 131$), которые посетили врача более раза, для изучения динамики их состояния за период наблюдения. Критериями включения стали диагноз РА, установленный на основании критериев ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010), подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Между первым и последним визитами в среднем прошло 400 дней.

Среди пациентов 18 на момент включения были биологически наивными, 113 уже получали ГИБП. Девятерым из них биологическая терапия была отменена по разным причинам. Среди используемых ГИБП преобладали Ремикейд® (инфликсимаб) – 34%, Хумира (адалимумаб) – 21%, Энбрел® (этанерцепт), Актемра® (тоцилизумаб) – 12%.

Средняя доза метотрексата составила $6,26 \pm 7,25$ мг, стандартизированная доза НПВП – 340 ± 408 мг. Текущая доза ГКС в пересчете на преднизолон – $1,77 \pm 3,25$ мг.

В ходе работы была зафиксирована достоверная положительная динамика всех показателей активности заболевания в обеих группах. По всем показателям (субъективным и объективным) зафиксировано значительное улучшение состояния. Количество пациентов, достигших целевого уровня активности, увеличилось с 5,6 до 38,9% среди ГИБП-наивных и с 28,3 до 55,7% среди получавших ГИБП.

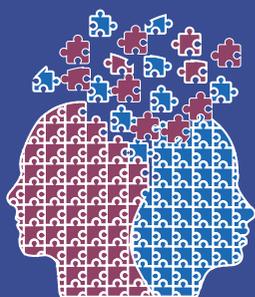
Замена ГИБП имела место у 43 пациентов (38,1%), ранее их получавших.

В заключение профессор Е.В. Жилиев отметил, что наращивание эффективности ГИБП в клинической практике возможно путем своевременной смены препарата. В качестве резерва можно рассматривать сохранение и оптимизацию базисной противовоспалительной терапии у больных РА, уже получающих ГИБП.

Заключение

Рациональное применение метотрексата и ГИБП позволяет достичь цели терапии (ремиссии/низкой активности заболевания) у пациентов как с ранним, так и с длительно текущим РА. Весьма перспективными подходами, позволяющими вызвать индукцию ремиссии при активном РА, считаются агрессивная монотерапия метотрексатом (подкожное введение) и ранняя комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом. Согласно результатам исследований при раннем назначении комбинации адалимумаба с метотрексатом больные РА в два раза чаще достигают ремиссии

или низкой активности заболевания, чем при раннем назначении монотерапии. Своевременное применение комбинации «адалимумаб + метотрексат» способствует длительному, не менее 10 лет, контролю заболевания. Адалимумаб (Хумира®) отличается благоприятным профилем безопасности и может применяться после предшествующей неэффективной стандартной терапии или других ингибиторов ФНО-альфа. Применение адалимумаба уменьшает клиническую выраженность заболевания, замедляет структурное поражение суставов и в конечном итоге способствует достижению ремиссии РА. ☺



Всероссийская научно-практическая конференция ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

24–25 сентября 2015 г.
Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская»
(Пл. Победы, 1)

ОРГАНИЗАТОРЫ

- ✦ Министерство здравоохранения РФ
- ✦ Комитеты по здравоохранению Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- ✦ Отделение медицинских наук РАН
- ✦ Всероссийское общество неврологов
- ✦ Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- ✦ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- ✦ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- ✦ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- ✦ Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье»

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- ✦ Миастения и нервно-мышечные болезни
- ✦ Нейроинфекции
- ✦ Вопросы психоневрологии, неврозы и астенические состояния. Аутогенная тренировка
- ✦ Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
- ✦ Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
- ✦ Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы (рассеянный склероз). Вопросы диагностики и терапии
- ✦ Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
- ✦ Сосудистые и дегенеративные деменции
- ✦ Проблема боли
- ✦ Эпилепсия
- ✦ Тики и нарушения сна
- ✦ Соматоневрология
- ✦ Нейрореабилитация

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА. ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ



Оргкомитет:
www.congress-ph.ru
Тел./факс : (812) 380-31-55, 380-31-56
E-mail: welcome@congress-ph.ru

КАЛЬЦЕМИН Больше, чем кальций!



Содержит кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний^{1,2}.

Краткая инструкция по применению препарата Кальцемин.

Показания к применению: Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин в период беременности и грудного вскармливания

Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН: мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия; повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью.** Возможно назначение препарата *Кальцемин* при беременности и в период лактации по показаниям. При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком. **Применение при нарушениях функции почек.** Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни, гиперкальциурии. **Применение у детей.** Препарат назначают детям старше 5 лет. Особые указания. При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов. **Передозировка. Симптомы:** запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе. **Лекарственное взаимодействие.** Данные о лекарственном взаимодействии препарата *Кальцемин* не предоставлены. **Условия отпуска из аптек.** Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 3 года. РУП N015890/01 от 30.06.09

Кальцемин: РУ МЗ России П №015890/01 16.10.2009

Кальцемин Адванс: РУ МЗ России П №015747/01 26.05.2009

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин Адванс



150 Years
Science For A Better Life®
150 Лет Науки Для Лучшей Жизни

Реклама