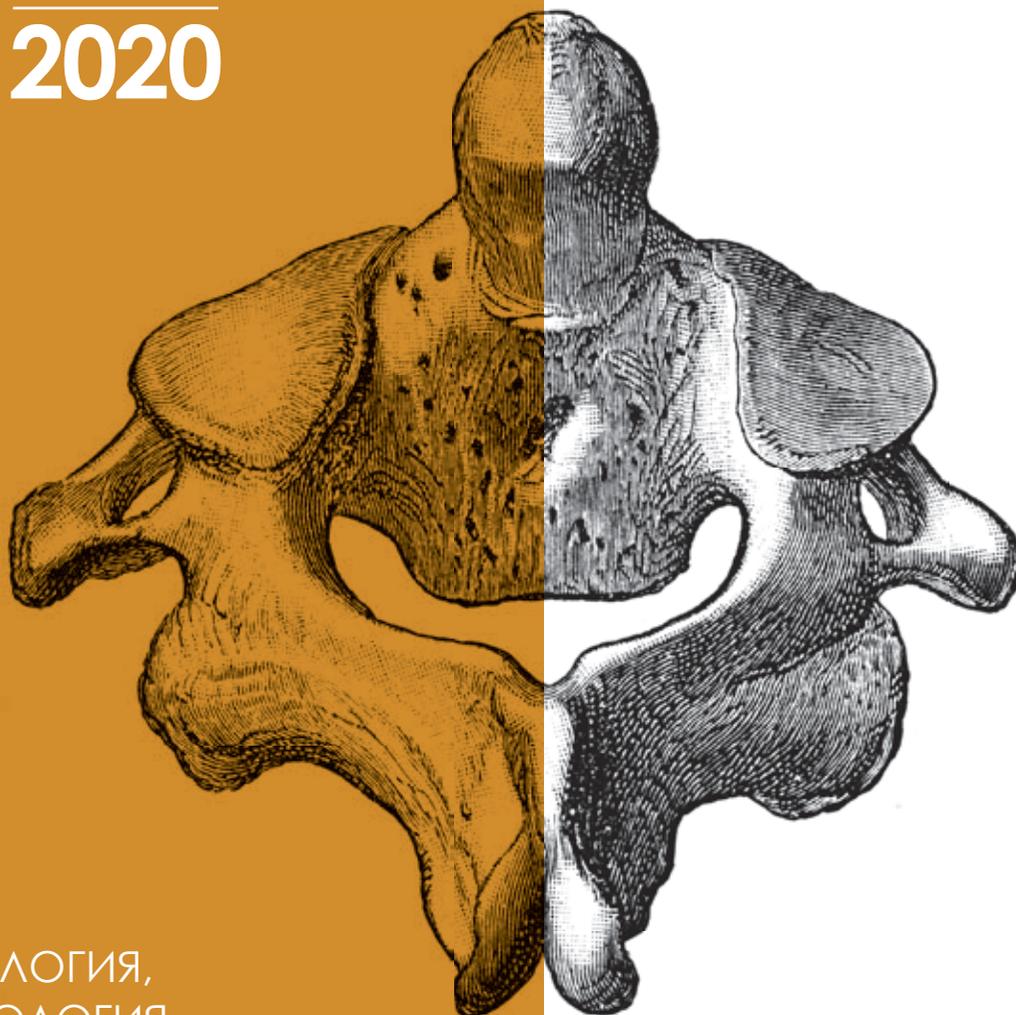


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ **6** **ТОМ 16**
2020



РЕВМАТОЛОГИЯ,
 ТРАВМАТОЛОГИЯ
 И ОРТОПЕДИЯ №1

Выбор
 анальгетической терапии
 при коморбидности

22

Связь полиморфизма генов
 с эффективностью
 и безопасностью
 метотрексата
 у больных
 ревматоидным артритом

50

Лечение
 и профилактика
 инфекций нижних
 дыхательных путей
 в ревматологической
 практике

58



umedp.ru

Свежие выпуски
 и архив журнала

Аденурик®

фебуксостат

< 360
МКМОЛЬ/Л

Целевой уровень
следует поддерживать
на протяжении
всей жизни¹



Не рекомендуется

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

1. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print].
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-111017 от 11.10.2017.

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; **ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность;** заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой** - головная боль; приступы подагры; диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-111017 от 11.10.2017. RU_ADE-03-2019_V1-print. Одобрено 01 июля 2019.

Реклама

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



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Всероссийский конгресс по геронтологии и гериатрии с международным участием

21–22 мая 2020 г.

Адрес: г. Москва, пл. Европы, д. 2
(«Рэдиссон Славянская»)



IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов

«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ:
24–27 апреля 2020 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
г. Москва,
здание Российской академии наук
(Ленинский проспект, д. 32А)

ОНЛАЙН-РЕГИСТРАЦИЯ:
до 20 марта 2020 года.
Прием тезисов до 25 февраля 2020 г.
на официальном сайте rae-org.ru

Мероприятие внесено в список
официальных мероприятий
Министерства здравоохранения
Российской Федерации и будет
заявлено к аккредитации в системе
НМО

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в медицинской науке и практике врача-эндокринолога
Вопросы медико-социальной реабилитации больных с эндокринными заболеваниями
3. Эндокринология будущего – превентивная, предсказательная, персонализированная медицина в XXI веке
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику
5. Орфанные заболевания в России
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета
7. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт
8. Специализированная медицинская помощь детям и подросткам с сахарным диабетом в Российской Федерации. Структурированные программы обучения
9. Сердечно-сосудистые риски и безопасность сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом. Эндovasкулярные технологии в диагностике и лечении сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Эндovasкулярные вмешательства на периферических артериях, принципы сахароснижающей и кардиотропной терапии у больных в периоперационном периоде, выбор тактики обследования и лечения больных
10. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с СД 2 типа и коморбидной патологией почек с сопутствующей патологией
11. Проблемы лекарственных взаимодействий в практике врача-эндокринолога
12. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема. Современные подходы к коррекции ожирения и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Место бариатрической хирургии в лечении ожирения и его осложнений
13. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний. Опухоли гипофиза. АКТГ-зависимый гиперкортицизм
14. Опухоли надпочечников. Аденокортикальный рак. Феохромоцитома. Макронодулярная гиперплазия. Множественные эндокринные неоплазии
15. Первичный и вторичный гиперпаратиреоз
16. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения эндокринных заболеваний в практическом здравоохранении
17. Разработка и оптимизация стандартов диагностики и лечения опухолей органов эндокринной системы
18. Представление проектов национальных клинических рекомендаций
19. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной и околощитовидных желез. Высокодифференцированный рак щитовидной железы
20. Междисциплинарный подход к лечению эндокринной офтальмопатии у пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы
21. Междисциплинарная интеграция эндокринологов и специалистов других областей
22. Радионуклидная диагностика и терапия эндокринных заболеваний
23. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности профилактики и инновационные подходы к лечению больных остеопорозом
24. Дефицит витамина D у детей и взрослых и его место в развитии патологии эндокринной системы
25. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии. Пренатальная генетическая диагностика.
26. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология
27. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии. ВРТ, преимплантационная генетическая диагностика эмбрионов
28. Эндокринная гинекология. Хирургические методы в лечении эндокринного бесплодия, синдрома поликистозных яичников, нарушений развития плода
29. Мультидисциплинарный подход в оказании помощи при нарушениях половой дифференцировки и полового развития
30. Совершенствование системы высшего профессионального (медцинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования в эндокринологии, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ
WWW.RAE-ORG.RU

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 6.
Ревматология,
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 6.
Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, G.I. KOPEYKO,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор З.С. АЛЕКБЕРОВА: «Изучение болезни Бехчета позволило значительно расширить представления врачей, в том числе смежных специальностей, о патологии и организовать эффективную помощь пациентам» 8

Клинические исследования

А.С. МУЛЫК, А.Л. ПЕЧКУРОВ
Применение препарата группы SYSADOA, содержащего биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, у пациентов с посттравматическим гонартрозом первой и второй стадий 10

Клиническая эффективность

П.С. КОВАЛЕНКО, И.С. ДЫДЫКИНА, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Е.Г. ЗОТКИН
От эмпирических результатов клинической эффективности к доказательствам противовоспалительного действия Траумель® С *in vitro* и *in vivo* 16

В.И. МАЗУРОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА, Л.Е. САРАНЦЕВА
Выбор анальгетической терапии у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: фокус на двойной противовоспалительный эффект и безопасность препарата мелоксикама 22

Обзор

М.С. ЕЛИСЕЕВ
Гиперурикемия как фактор поражения почек и мишень терапии 30

Г.В. ЛУКИНА, Н.В. МУРАВЬЕВА, Б.С. БЕЛОВ
Эффективность и безопасность сарилумаба у больных ревматоидным артритом 36

Лекции для врачей

И.С. ДЫДЫКИНА, П.С. КОВАЛЕНКО, Л.В. МЕНЬШИКОВА
Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид 44

Е.В. АРСЕНЬЕВ, П.О. КОЖЕВНИКОВА, И.С. ДЫДЫКИНА
Фармакогенетика – инструмент для оценки прогноза эффективности и безопасности метотрексата 50

Б.С. БЕЛОВ, Д.В. БУХАНОВА, Г.М. ТАРАСОВА, Н.В. МУРАВЬЕВА
Проблема инфекций нижних дыхательных путей в ревматологии: актуальность и пути решения 58

Медицинский форум

Клинические профили ингибиторов JAK в терапии ревматоидного артрита 68

Contents

People. Events. Dates

Professor Z.S. ALEKBEROVA: 'The Study of Behcet's Disease Allowed Us to Expand Significantly the Understanding About This Pathology by Doctors, Including Those of Related Specialties, and Provide Effective Assistance to Such Patients'

Clinical Studies

A.S. MULYK, A.L. PECHKUROV
The Application of SYSADOA Group Drug Containing Bioactive Concentrate of Small Sea Fish in Patients with Post-Traumatic Gonarthrosis of 1 and 2 Stages

Clinical Efficacy

P.S. KOVALENKO, I.S. DYDYKINA, M.V. ZHURAVLEVA, Ye.G. ZOTKIN
From Empirical Results of Clinical Efficacy to Evidence of Anti-inflammatory Effects of Traumel® C *in vitro* and *in vivo*

V.I. MAZUROV, I.B. BELYAYEVA, L.Ye. SARANTSEVA
Selection of Analgesic Therapy in Comorbid Patients with Rheumatic Diseases: Focus on Dual Anti-inflammatory Effect and Safety of the Drug Meloxicam

Review

M.S. YELISEYEV
Hyperuricemia as the Factor of Kidney Damage and the Target of Therapy

G.V. LUKINA, N.V. MURAVYEVA, B.S. BELOV
Efficacy and Safety of Sarilumab in Patients with Rheumatoid Arthritis

Clinical Lectures

I.S. DYDYKINA, P.S. KOVALENKO, L.V. MENSHIKOVA
Efficacy and Safety of NSAID Therapy: Focus on Nimesulide

Ye.V. ARSENYEV, P.O. KOZHEVNIKOVA, I.S. DYDYKINA
Pharmacogenetics – Instrument for Prognosis of the Efficacy and Safety of Methotrexate

B.S. BELOV, D.V. BUKHANOVA, G.M. TARASOVA, N.V. MURAVYOVA
The Problem of Lower Respiratory Tract Infections in Rheumatology: Relevance and Ways of Solution

Medical Forum

Clinical Profiles of JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Therapy

ПРЕВОСХОДЯ ДОСТИЖЕНИЯ

Упадацитиниб – новый пероральный селективный ингибитор JAK1 для лечения ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов в дозе 15 мг/сутки¹

Доказанное ПРЕВОСХОДСТВО vs адалимумаб + МТ

- РАНВЭК + МТ превосходит адалимумаб + МТ по ACR50, индексу функциональной активности HAQ-DI и уменьшению боли к 3-му месяцу²

Беспрецедентный уровень ремиссии

- РАНВЭК – первый селективный ингибитор JAK1¹, достоверно показавший выше частоту ремиссии в комбинации с МТ vs адалимумаб + МТ^{2*}

Улучшенный ПРОФИЛЬ ПОЛЬЗЫ / РИСКА

- Сопоставимый профиль безопасности с адалимумабом[#] + МТ при более высокой эффективности^{2,3}
- Неизменная частота ремиссии по линиям терапии^{2, 4-7}
- Предотвращение рентген-прогрессирования как в комбинированной терапии⁴, так и в монотерапии⁷

*Данные исследования SELECT-COMPARE, ремиссия оценивалась по индексам DAS28-CP5, SDAI, CDAI, Boolean. $p < 0,001$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса DAS28-CP5 < 2,6 к 3 месяцу); $p \leq 0,01$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса CDAI $\leq 2,8$ к 3 месяцу); $p \leq 0,05$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса SDAI $\leq 3,3$ к 3 месяцу); $p \leq 0,01$ РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для Boolean ремиссии). Сравнения РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ являлись неранжированными конечными точками без поправки на множественные сравнения. Приведено номинальное значение p .

[#]Сравнение профиля безопасности РАНВЭК vs адалимумаб по данным SELECT-COMPARE, кроме частоты Herpes Zoster, лимфопении и повышения АЛТ/АСТ, КФК.

МТ - метотрексат; ACR50 – Американская коллегия ревматологов, улучшение на 50% по критериям ACR; HAQ-DI – опросник состояния здоровья

1. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07f96b110&= Доступ выполнен 31.01.2020. 2. Fleischmann RM, et al. Ann Rheum Dis 2019;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215764. 3. Stanley B. Cohen et al. Ann Rheum Dis 2019;78:357. 4. Burmester GR et al. Lancet. 2018;391(10139):2503-2512. 5. Smolen JS et al. Lancet. 2019 May 23. pii: S0140-6736(19)30419-2. 6. Genovese MC et al. Lancet. 2018;391(10139):2513-2524. 7. Vollenhoven RV, et al. THU0197 Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:376-377

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК

Регистрационный номер: ЛП-005946. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Упадацитиниб. **Лекарственная форма:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологические свойства:** Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. **Показания для применения:** Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к компонентам препарата; • Беременность и период грудного вскармливания • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

С осторожностью: • Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A. • Не рекомендуется совместное применение с другими сильными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИБП, или другими ингибиторами JAK. • Следует избегать применения у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. Рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными БЛВП. Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм³, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм³ или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Терапию необходимо прекратить в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции. Информация о необходимости прекращения терапии в связи с отклонениями лабораторных показателей, а также информация о применении препарата у особых групп пациентов представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, кашель, лихорадка, пневмония, опоясывающий герпес, простой герпес, кандидоз полости рта. При длительном наблюдении частота всех инфекций составила 93,7/100 пациенто-лет (ПЛ), тяжелых – 3,8/100 ПЛ. Наиболее частые виды тяжелых инфекций - пневмония и флегмона. При продолжительном применении препарата частота развития тяжелых инфекций не нарастала. Подробная информация - см. инструкцию по медицинскому применению препарата. **Особые указания:** Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом;

• с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; • которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом; • с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. Перед началом терапии препаратом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. Более подробную информацию об особых указаниях см. в полной инструкции по применению. **Форма выпуска:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 °С. Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

РЕКЛАМА

Для специалистов здравоохранения

ООО «ЭббВи»,
125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады»,
здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

abbvie



Профессор З.С. АЛЕКБЕРОВА: «Изучение болезни Бехчета позволило значительно расширить представления врачей, в том числе смежных специальностей, о патологии и организовать эффективную помощь пациентам»



В настоящее время в медицине существует много направлений. Одним из самых интересных и не до конца изученных являются аутовоспалительные ревматические заболевания. Их исследованием в нашей стране занимаются специалисты Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, в частности Земфира Садуллаевна АЛЕКБЕРОВА, ветеран и во многом первопроходец в этой области знаний, профессор, д.м.н., заслуженный врач Республики Дагестан и выдающийся ученый, отметившая в этом году свой 88-й день рождения.

В интервью нашему журналу она рассказывает о пути врача и исследователя, о тех, кто повлиял на выбор этого пути и помогал идти по нему, какие проблемы удалось решить, а какие еще требуют решения и многом другом.

– Уважаемая Земфира Садуллаевна, ваша профессиональная деятельность неразрывно связана с Научно-исследовательским институтом ревматологии им. В.А. Насоновой. Как вы пришли в профессию и в институт?

– Никто не приходит в эту профессию случайно. Я выросла в медицинской семье, мои родители были врачами. В детстве я слушала их беседы на профессиональные темы, пыталась понять смысл медицинских терминов и историй. Все это было очень интересно! Думаю, уже тогда я не сомневалась, что пойду по их стопам. Мне также посчастливилось учиться у великих учителей, таких как академики Е.М. Тареев, В.А. Насонова, выдающийся дагестанский врач и профессор Х.Э. Гаджиев, ученик академика А.Л. Мясникова и заведующий кафедрой госпитальной терапии Дагестанского медицинского института. Будучи аспиранткой у Е.М. Тареева, я работала над темой «Влияние терапии кортикостероидами на липидный спектр при коллагенозах»,

которой в дальнейшем была посвящена моя кандидатская диссертация. После защиты я работала ассистентом на кафедре госпитальной терапии в Дагестане. В 1970 г. пришла в Институт ревматологии. Под руководством В.А. Насоновой, ставшей тогда директором института, училась в докторантуре. С этого времени моя жизнь и деятельность были неразрывно связаны с Институтом ревматологии.

– Вы были первым руководителем научного подразделения, которое сегодня называется «Лаборатория системных ревматических заболеваний». Какие направления были определены как наиболее приоритетные?

– С самого начала мы активно занимались междисциплинарными проблемами. Например, изучали роль эндокринных нарушений при ревматических заболеваниях. Недаром первоначально наше подразделение называлось «Лаборатория ревмо-

эндокринологии». Важной заслугой стало изучение антифосфолипидного синдрома и патологии беременности при системных ревматических заболеваниях. Благодаря исследованиям в этих областях удалось существенно снизить смертность и улучшить качество жизни пациентов. Многие из них стали счастливыми родителями, дедушками и бабушками, что раньше казалось невозможным.

– Каких успехов удалось достичь?

– Особой гордостью являются исследования в отношении болезни Бехчета, достаточно редкого и малоизвестного заболевания в нашей стране. Этому посвящена моя деятельность уже много лет.

Изучение болезни Бехчета позволило значительно расширить представления врачей, в том числе смежных специальностей (офтальмологов, стоматологов, дерматологов), о данной патологии и организовать эффективную помощь пациентам.



Актуальное интервью

– Почему именно болезнь Бехчета стала и остается объектом вашего пристального внимания?

– Думаю, на это было и есть много причин. Немаловажную роль могло сыграть то, что болезнь часто встречается среди многочисленных народов Дагестана, откуда я родом. Впрочем, она выявляется и в других районах Северного Кавказа, охватывает многие регионы и страны. Несмотря на большой объем проделанной работы, приходится констатировать, что до сих пор в Дагестане, не говоря уже о других частях страны, не все врачи знают клинические проявления патологии и тактику ее лечения. Нерешенных научно-исследовательских проблем тоже хватает. Так что нам есть над чем работать.

– Удалось ли приблизиться к разгадке причин и механизмов возникновения болезни Бехчета?

– Этиология болезни Бехчета до сих пор неизвестна. Впрочем, существуют разные теории ее развития. В частности, наследственная предрасположенность (наследование определенных генов HLA I класса, B51 и A26), инфекционные агенты, частая травматизация слизистой оболочки полости рта, например при ношении брекетов и стоматологических процедурах. В ряде исследований продемонстрировано, что стрессовые ситуации также могут провоцировать развитие заболевания. Окончательный ответ на этот вопрос только предстоит найти.

– Какие клинические признаки должны насторожить специалистов?

– Важным признаком являются регулярно (чаще трех раз в год) рецидивирующие в отсутствие какого-либо внешнего фактора афты слизистой оболочки полости рта. Это основной, облигатный критерий данного заболевания. Нет стоматита – нет диагноза! Особенно следует обратить внимание на указанный симптом у мужчин от 20 до 40 лет. Женщины болеют реже, но, как правило, тяжелее. Этническая принадлежность также играет важную роль. В нашей стра-

не это в первую очередь выходцы с Северного Кавказа. По территории Кавказа проходила часть Великого шелкового пути, что обусловило высокую распространенность патологии в этом регионе. Поэтому мы всегда устанавливаем этническую принадлежность пациентов.

Очень важен семейный анамнез. Если у близких родственников (родителей, братьев, сестер) имеют место схожие проявления стоматита, следует предположить семейную агрегацию, то есть наследственную предрасположенность.

– Какие методы диагностики позволяют установить заболевание?

– Диагноз «болезнь Бехчета» устанавливается на основании результатов клинического обследования. Никаких лабораторных или инструментальных маркеров, таких как анти-ДНК для системной красной волчанки или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду для ревматоидного артрита, не существует. Косвенным признаком может служить выявленный при генетическом обследовании HLA B51-или A26-ген. Однако их обнаруживают только у 60% больных, поэтому для верификации диагноза не используют. Точный диагноз позволяют поставить международные критерии 2014 г. В отличие от критериев 1990 г. в них учтены такие важные органы поражения, как патология сосудов и центральной нервной системы, определяющие тяжесть и неблагоприятный прогноз.

Если врач хорошо ориентируется в клинических проявлениях болезни Бехчета и знаком с последними критериями ее оценки, он без труда поставит диагноз. Поэтому задача распространения этих знаний среди медицинских работников чрезвычайно важна! Ранняя верификация диагноза и своевременное назначение адекватной терапии значительно улучшат прогноз при данном заболевании.

– Каковы наиболее эффективные методы лечения болезни Бехчета?

– Практически всегда необходимо назначать пероральные глюкокорти-

костероиды, а при высокой активности болезни – пульс-терапию. При афтозном стоматите и кожных проявлениях показан колхицин в небольших дозах, при поражении глаз – циклоспорин, сосудов и центральной нервной системы – азатиоприн, реже циклофосфамид.

В последнее время многие пациенты получают генно-инженерные биологические препараты. При болезни Бехчета, как и при спондилоартритах, чаще используют ингибиторы фактора некроза опухоли альфа. Один из препаратов этой группы адалимумаб (Хумира) недавно был зарегистрирован для применения при болезни Бехчета. В литературе обсуждается возможность использования интерферонов. В целом спектр терапевтических опций достаточно широк и вариативен.

Есть еще одна хорошая новость: после 50 лет болезнь часто разрешается самостоятельно. В моей практике был такой случай. В эти моменты понимаешь, что колоссальная работа проделана не зря.

– Все ли загадки данного заболевания разгаданы?

– Со временем загадок меньше не становится. Недаром говорится: чем больше находишь ответов, тем больше возникает вопросов.

– Какие аспекты требуют дальнейшего изучения?

– Сейчас мы активно изучаем проблему нарушения овариальной функции при болезни Бехчета.

Необходимо подчеркнуть, что изучение различных аспектов болезни Бехчета доказывает необходимость междисциплинарного подхода. Совместная работа ревматологов, офтальмологов, дерматологов, неврологов, кардиологов, эндокринологов, психиатров позволит расширить возможности диагностики и грамотной курации больных, что, безусловно, поможет решить многие научные и клинические вопросы, оказывать своевременную и квалифицированную помощь пациентам. Этому посвящена вся моя деятельность и как врача, и как ученого. ☺

Ревматология



Клиника высоких
медицинских
технологий
им. Н.И. Пирогова
Санкт-Петербургского
государственного
университета

Применение препарата группы SYSADOA, содержащего биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, у пациентов с посттравматическим гонартрозом первой и второй стадий

А.С. Мулык, А.Л. Печкуров

Адрес для переписки: Анжела Сергеевна Мулык, langela1@list.ru

Для цитирования: Мулык А.С., Печкуров А.Л. Применение препарата группы SYSADOA, содержащего биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, у пациентов с посттравматическим гонартрозом первой и второй стадий // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 10–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-10-14

Посттравматический гонартроз – частое заболевание среди взрослого населения. На ранних стадиях применяются консервативные методы лечения. В частности, для снижения болевого синдрома, улучшения функционального состояния сустава в современной практике широко применяется хондропротектор, не имеющий аналогов, – Алфлутоп. Данный препарат представляет собой биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы.

В статье представлены результаты клинического исследования, доказавшие хорошую динамику болевого синдрома, а также функционального состояния коленных суставов у больных с посттравматическим гонартрозом первой и второй стадий на фоне применения Алфлутопа.

Ключевые слова: гонартроз, артроз коленного сустава, Алфлутоп, хондропротектор, болевой синдром

хряща, субхондрального и метафизарного слоя кости, а также синовиальной оболочки, связок, капсулы, мышц, сопровождающееся формированием костно-хрящевых разрастаний и проявляющееся болью, а также ограничением движений в суставе [1, 2].

Остеоартроз коленного сустава является самой распространенной формой артрита [3] и признан ведущей причиной инвалидизации лиц пожилого возраста [4]. Вследствие прогрессирующего старения населения количество пациентов с дегенеративными заболеваниями крупных суставов будет только увеличиваться [5]. По данным исследований, гонартрозом страдают от 8 до 20% взрослого населения [6, 7].

В зависимости от этиологии различают первичный и вторичный гонартроз. Наиболее

Введение

Остеоартроз коленного сустава (гонартроз) – полиэтиологиче-

ское дегенеративно-дистрофическое заболевание, характеризующееся поражением суставного



частая причина вторичного гонартроза – травма, реже – вос-
паление [8, 9].

В России для классифицирования гонартроза используют различные классификации. Так, например, врачи-травматологи в своей практике часто применяют международную клинко-рентгенологическую классификацию Келлгрена – Лоуренса совместно с классификацией Н.С. Косинской (1961) [10]:

- первая стадия – при рентгенографии определяются незначительное сужение суставной щели и легкий субхондральный остеосклероз. Клинически заболевание проявляется болью после или при ходьбе, особенно при спуске и подъеме по лестнице, которая проходит в состоянии покоя. Иногда боль возникает после долгого пребывания на ногах. Движения в суставе, как правило, не ограничены;
- вторая стадия – сужение суставной щели в два-три раза превышает норму, субхондральный склероз более выраженный, по краям суставной щели и/или в зоне межмышелкового возвышения костные разрастания (остеофиты). Среди клинических проявлений – умеренный болевой синдром, ограничение движения в суставе, гипотрофия мышц, хромота, легкая фронтальная деформация оси конечности;
- третья стадия – при рентгенографии обнаруживаются значительная деформация и склерозирование суставных поверхностей эпифизов с зонами субхондрального некроза и локального остеопороза, как правило, отсутствие суставной щели, обширные костные разрастания и свободные суставные тела. Клиническая картина характеризуется стойкими сгибательно-разгибательными контрактурами, резко выраженными болями и хромотой, умеренной и выраженной вальгусной

или варусной деформацией конечности, нестабильностью сустава и атрофией мышц бедра и голени.

На ранних стадиях показано консервативное лечение с использованием препаратов различных групп. Действие препаратов из группы SYSADOA направлено на уменьшение болевого синдрома, а также замедление прогрессирования остеоартроза. К препаратам данной группы относится Алфлутоп. Это оригинальный препарат, представляющий собой биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы. В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща, – хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы, имеющие большое значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани.

Алфлутоп снижает активность гиалуронидазы и при этом стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, влияет на метаболизм хондроцитов, повышает синтез макромолекул матрикса, уменьшает экспрессию агреканызы и увеличивает синтез агрекана, обладает противовоспалительным (снижает выработку интерлейкинов 1-бета, 6 и 8) и антиоксидантным действием, увеличивает экспрессию фактора транскрипции SOX9, способствует сохранению уровня хондроцитов и их функциональной активности.

Опыт применения Алфлутопа насчитывает более 20 лет [11]. Доказательства симпто- и структурно-модифицирующего действия Алфлутопа получены в многоцентровом слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой. Так, к концу

исследования в группе Алфлутопа отмечено достоверно большее снижение боли, скованности и суммарного значения индекса Университетов Западного Онтарио и Макмастера, чем в группе плацебо. Благодаря применению Алфлутопа у 79% пациентов суточная доза нестероидных противовоспалительных препаратов была уменьшена, у 21% – их прием отменен. Биохимические показатели и маркеры деградациии хряща, по данным магнитно-резонансной томографии, подтверждают структурно- и симптом-модифицирующее действие препарата Алфлутоп. В частности, в результате его применения замедлялось разрушение суставного хряща и достоверно увеличивалась высота суставной щели. Эффективность Алфлутопа изучали у больных гонартрозом, коксартрозом и узелковой формой остеоартроза. Длительность наблюдения составляла один год. У всех пациентов достоверно снизился болевой синдром, улучшилось функциональное состояние суставов [12]. Нами было проведено наблюдательное исследование.

Цель исследования

Изучить эффективность внутрисуставного введения Алфлутопа у больных с посттравматическим гонартрозом первой и второй стадий.

Дизайн

Когортное проспективное наблюдательное исследование.

Этическая экспертиза

До начала включения пациентов в наблюдательную программу исследование было одобрено локальным этическим комитетом Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета.

Материал и методы

В ходе исследования наблюдались 64 пациента. Из них 62 (96,9%) –



женщины, 2 (3,1%) – мужчины. Возраст пациентов варьировался от 49 до 66 лет (средний возраст – $54,92 \pm 3,82$ года).

В первой группе – 33 (51,6%) пациента. Они получали Алфлутоп и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по потребности. Во второй группе – 31 (48,4%). Больные этой группы получали только НПВП. Длительность заболевания в группах в среднем составляла $5,7 \pm 2,8$ года. В качестве НПВП использовался мелоксикам в дозе 7,5 мг, не более двух раз в день (то есть 15 мг суммарно в сутки), курсом не более десяти дней.

Способ применения Алфлутопа: внутрисуставное (в/с) введение в полость коленного сустава по 2 мл два раза в неделю (с интервалом в три-четыре дня) в течение трех недель (на курс пять-шесть в/с инъекций).

Критерии включения в исследование – пациенты в возрасте от 45 лет с посттравматическим гонартрозом второй и третьей стадий по Келлгрэну – Лоуренсу. Критерии невключения:

- пациенты с посттравматическим гонартрозом четвертой стадии;
- пациенты, имеющие нестабильную стенокардию, хроническую сердечную недостаточность третьего функционального класса и любые другие состояния, повышающие риск развития сердечно-сосудистых осложнений до третьего;
- аллергические реакции на морепродукты;

- тяжелые нарушения функции почек и печени;
- онкологические заболевания, требующие химиотерапевтического или иного лечения, а также их обострение в течение последних пяти лет;
- прием препаратов из группы SYSADOA, а также внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты за последние полгода;
- текущее участие в любых клинических исследованиях или в период последнего года до включения в настоящее наблюдение;
- беременность.

Для оценки эффективности терапии использовали Оксфордскую шкалу для коленного сустава (Oxford Knee Score – OKS) и визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

OKS представляет собой опросник для определения степени боли и физической активности пациента. Он включает 12 вопросов, за каждый из которых можно получить от нуля до четырех баллов. Максимум – 48 баллов, что отражает отличный результат, минимум – ноль (плохой результат) [13]. ВАШ предназначена для измерения интенсивности боли. Она представляет собой горизонтальную линию длиной 10 см (100 мм) с крайними точками «отсутствие боли» (0 мм) и «сильнейшая боль, какую можно только представить» (100 мм). Значения шкал измеряли на визитах «Скрининг» и «Последующее наблюдение

через три недели после лечения». Статистическая обработка данных включала расчет среднего арифметического (M) и средней ошибки (m). Показатель достоверности различий (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента и парного t -критерия Стьюдента при нормальном распределении.

Обработку данных проводили с помощью программ Statistica 6.0, Microsoft Excel 2011. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены данные по OKS.

При проверке групп на визите «Скрининг» достоверных различий зафиксировано не было, группы были однородны. На визите последующего наблюдения достоверно лучшие результаты отмечены в первой группе (получавшей препарат Алфлутоп) по сравнению с контрольной.

В таблице 2 представлены результаты оценки болевого синдрома по ВАШ.

После лечения препаратом Алфлутоп, на визите последующего наблюдения, зафиксированные показатели интенсивности боли были достоверно ниже, чем в группе контроля, в которой пациенты получали только НПВП, действие которых не имеет отсроченного положительного эффекта в отличие от препаратов группы SYSADOA. Эффект последних нарастает и сохраняется на определенном

Таблица 1. Значения OKS до и после лечения, балл ($M \pm m$)

Значения OKS	Группа 1	Группа 2
Скрининг	$38,030 \pm 1,723$	$37,485 \pm 1,770$
Последующее наблюдение через три недели после лечения	$41,667 \pm 1,242^*$	$37,727 \pm 1,464^{**}$

* Различия достоверны относительно исходных значений ($p < 0,05$).

** Различия достоверны между группами ($p < 0,05$).

Таблица 2. Выраженность боли по ВАШ до и после лечения, мм ($M \pm m$)

Выраженность боли по ВАШ	Группа 1	Группа 2
Скрининг	$33,545 \pm 4,063$	$34,152 \pm 3,977$
Последующее наблюдение через три недели после лечения	$19,970 \pm 3,531^*$	$30,152 \pm 2,333^{**}$

* Различия достоверны относительно исходных значений ($p < 0,05$).

** Различия достоверны между группами ($p < 0,05$).



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ
В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

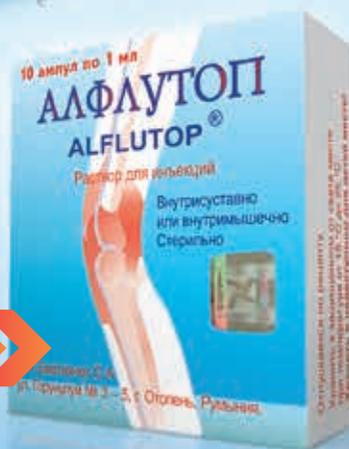
ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ЗАЩИТНЫХ P_g В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА**



БИОТЕХНОС
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8 (495) 150-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарাপова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Много-центровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом-и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177.

** В.Н. Дроздов и соавт. Алфлутоп — в современной симптом-модифицирующей терапии остеоартрита. Терапевтический архив. 2019, №5.



РУП.012210/01

ЗдоровьеСуставов.рф

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама



уровне в течение какого-то времени.

Вывод

На основании полученных результатов можно предположить, что применение Алфлутопа обеспечивает существенное снижение болевого синдрома в отличие от применения только НПВП.

При использовании НПВП пациенты получают практически немедленное обезболивание, а добавление к НПВП препаратов SYSADOA, которые воздействуют на патогенетические звенья остеоартрита, обеспечивает обезболивание по окончании действия НПВП. Наблюдается также положительная динамика

ка в состоянии пациента, возрастают его функциональные возможности и качество жизни, улучшается подвижность коленных суставов.

Таким образом, препарат Алфлутоп может быть рекомендован как эффективное и безопасное средство для лечения пациентов с посттравматическим гонартрозом. ☺

Литература

1. Лучихина Л.В. Артроз, ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: НПО «Медицинская энциклопедия» РАМН, ЗАО «ШИКО», 2001.
2. Spector T.D., Hart D.J., Byrne J. et al. Definition of osteoarthritis of the knee for epidemiological studies // Ann. Rheum. Dis. 1993. Vol. 52. № 11. P. 790–794.
3. Kaushal R.P., Harshil R.P., Zulfikar M.P., Kalpesh A.M. Mid-term results of all poly total knee replacement versus metal-back total knee replacement // Journal of Indian Orthopaedic Rheumatology Association. 2016. Vol. 2. № 1. P. 9–12.
4. Mootanah R., Imhauser C.W., Reisse F. et al. Development and validation of a computational model of the knee joint for the evaluation of surgical treatments for osteoarthritis // Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin. 2014. Vol. 17. № 13. P. 1502–1517.
5. He P., Zhang Z., Li Y. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in bilateral total knee replacement: a meta-analysis and systematic review // Med. Sci. Monit. 2015. Vol. 21. P. 3634–3642.
6. Шапиро К.И. Частота поражений крупных суставов у взрослых // Диагностика и лечение повреждений крупных суставов. СПб., 1991. С. 3–5.
7. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // Arthritis Rheum. 1998. Vol. 41. № 5. P. 778–799.
8. Karlsson J., Sjögren L.S., Lohmander L.S. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study // Rheumatology (Oxford). 2002. Vol. 41. № 11. P. 1240–1248.
9. Rademakers M.V., Kerkhoffs G.M., Siersevelt I.N. et al. Intra-articular fractures of the distal femur: a long-term follow-up study of surgically treated patients // J. Orthop. Trauma. 2004. Vol. 18. № 4. P. 213–219.
10. Косинская Н.С., Рохлин Д.Г. Рабочая классификация и общая характеристика поражений костно-суставного аппарата. Л.: Медицина, 1961.
11. Светлова М.С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение) // Медицинский совет. Неврология. 2017. № 5. С. 108–112.
12. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. и др. Алфлутоп в терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология. 2004. № 3. С. 52–54.
13. Синеокий А.Д., Билык С.С., Близнюков В.В. и др. Кросс-культурная адаптация и валидация русскоязычной версии анкеты Oxford Knee Score для пациентов с гонартрозом, ожидающих выполнения первичного эндопротезирования // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. С. 92.

The Application of SYSADOA Group Drug Containing Bioactive Concentrate of Small Sea Fish in Patients with Post-Traumatic Gonarthrosis of 1 and 2 Stages

A.S. Mulyk, A.L. Pechkurov

N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of St.-Petersburg State University

Contact person: Anzhela S. Mulyk, 1angela1@list.ru

Posttraumatic gonarthrosis is a frequent disease among the adult population. In the early stages, the conservative methods of treatment are used. In particular, to reduce pain and improve the joint functional state in modern practice there used widely a chondroprotector of no analogues – Alflutop. This drug is a bioactive concentrate of four species of small marine fishes.

The article presents the results of a clinical study proving good dynamics of pain syndrome and the knee joints functional state in patients with posttraumatic gonarthrosis of the first and second stages on the background of Alflutop use.

Key words: gonarthrosis, arthrosis of the knee joint, Alflutop, chondroprotector, pain syndrome



ШКОЛА 20 ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ 20

Москва

Дата — 28 апреля

Место проведения:

AZIMUT Отель Олимпик Москва 4*,
Олимпийский просп., 18/1

Ключевые тематики

- Онкогинекология
- Онкомамология
- Онкоурология
- Опухоли головы и шеи
- Меланома
- Опухоли торакальной локализации
- Абдоминальная хирургия
- Лучевая терапия в онкологии
- Гематология
- Колоректальная хирургия
- Паллиативная помощь в онкологии
- Организация онкологической помощи
- Медицинская реабилитация в онкологии

Организаторы



Ассоциация
организаторов
здравоохранения
в онкологии



PATPO

АОР

Ассоциация
Онкологов
России



РЕКЛАМА

РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ:

radioonco.ru

По вопросам участия обращайтесь:

Валерия Карева

Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 290

E-mail: support@radioonco.ru





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

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

От эмпирических результатов клинической эффективности к доказательствам противовоспалительного действия Траумель® С *in vitro* и *in vivo*

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

Адрес для переписки: Полина Сергеевна Коваленко, polina_dydykina@mail.ru

Для цитирования: Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Журавлева М.В., Зоткин Е.Г. От эмпирических результатов клинической эффективности к доказательствам противовоспалительного действия Траумель® С *in vitro* и *in vivo* // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-16-20

Представлены доказательства клинической эффективности многокомпонентного гомеопатического препарата Траумель® С при костно-мышечной патологии, а также результаты экспериментального изучения механизма его действия на молекулярном уровне с помощью скрининга транскриптома. Данный метод, по мнению многих авторов, может быть использован для выявления механизма действия многокомпонентных препаратов многоцелевого действия, перспективных взаимодействий лекарственных средств и биологических мишеней.

Установлено, что механизм действия Траумель® С не связан с ингибированием циклооксигеназы 2. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов он не только способствует разрешению воспаления и боли, но и обеспечивает биорегуляторный, многоцелевой подход.

Ключевые слова: воспаление, биорегуляторные препараты, Траумель

В основу модели медицины будущего легли четыре принципа: прогнозирование, предотвращение болезни, персонализированный подход к выбору лечения, заинтересованность пациента в лечебном процессе и результате [1, 2]. Реализация этих принципов возможна благодаря научным открытиям в сфере биоинформатики, транскриптомики, генетики и ряда других дисциплин. Широкое внедрение высокоактивных лекарственных средств для лечения онкологических, ревматических, гастроэнтерологических, дерматологических и других забо-

леваний обуславливает необходимость изучения не только локальных (органных) проявлений болезни. Внимание должно быть направлено на функциональные молекулярные и клеточные сдвиги, которые позволяют оценить физиологические и клеточные процессы в ответ на лечение, вероятность развития ремиссии, степень риска прогрессирования (хронизации) заболевания, возникновения неблагоприятных реакций, их характер [3–7]. Использование огромного количества лекарственных средств, внедрение в медицинскую практику большого

числа препаратов, обладающих высокой биологической активностью, сенсбилизация населения к биологическим и химическим веществам, нерациональное использование лекарств, медицинские ошибки при назначении терапии, применение некачественных препаратов – это неполный перечень насущных вопросов и проблем лечения. Их решение возможно благодаря совершенствованию и гармонизации терапии, что согласуется с реализацией принципов медицины будущего [8–11].

Наряду с традиционными методами лечения, которые отражены в международных, национальных клинических рекомендациях и протоколах ведения пациентов, существуют новые. Одним из таких является биорегуляторная терапия [12]. Среди препаратов биорегуляторной терапии широкое распространение получили препараты, состоящие из ингредиентов растительного, минерального и органического происхождения, изготовленные по гомеопатической технологии (то есть методом разведения), содержащие низкие, но значимые количества активных веществ и имеющие доказательную базу, полученную в рандомизированных клинических исследованиях. Считается, что действие многокомпонентных препаратов значительно превышает изолированное действие каждого их ингредиента за счет синергизма.



Многокомпонентные препараты являются логичным выбором при лечении болезней костно-мышечной системы. Особую популярность приобрели препараты, созданные в Германии несколько десятков лет назад (компания Biologische Heilmittel Heel). Речь, в частности, идет о препарате Цель[®] Т (Zeel[®] Т) для терапии остеоартрита. Исследовательская деятельность в отношении препарата насчитывает более 40 лет. В настоящее время он применяется более чем в 30 странах. Результаты исследования *in vitro* и на животных указывают на многоцелевой механизм действия, что может быть обусловлено многокомпонентным составом. Так, Цель[®] Т влияет на хроническое воспаление [13–15], способствует профилактике васкуляризации хряща и субхондральной кости [16, 17], обеспечивает реконструкцию и защиту хряща [18–20], а также изменяет его механику [21].

Во всем мире в качестве биорегуляционного противовоспалительного препарата практически 80 лет применяется Траумель[®] С (Traumeel[®] S). В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов данный препарат оказывает модулирующее воздействие на медиаторы воспаления без подавления циклооксигеназы 2, что существенно повышает безопасность терапии при сохранении эффективности.

Траумель[®] С продемонстрировал эффект на клеточном и цитокиновом уровнях в рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях при травме мышц вследствие физических нагрузок (упражнений) [22–24], а также анальгетический эффект при острых растяжениях голеностопного сустава [25], с существенными доказательствами преимущественной роли в снижении воспаления и заживлении ран [26].

Цель[®] Т и Траумель[®] С выпускаются в разных формах: раствор для внутримышечных и околосуставных инъекций, таблетки, мазь для наружного применения. Многообразие лекарственных форм позволяет варьировать схему терапии, адаптируя ее к конкретным обстоятельствам и индивидуальным предпочтениям пациента.

В 2014 г. опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования MOZAgT, в котором были

включены 232 пациента с остеоартритом коленного сустава [27]. На фоне трех внутрисуставных инъекций препаратами Траумель[®] С и Цель[®] Т, выполненных в первый, восьмой и 15-й дни исследования, отмечено снижение интенсивности боли на 60% по индексу выраженности остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC). Данный эффект сохранился в течение 90 дней по окончании терапии. Совместное введение препаратов Траумель[®] С и Цель[®] Т оказалось значительно эффективнее, чем применение плацебо.

На модели воспаления у крыс показано, что Траумель[®] С достоверно купировал индуцированный отек задних лап и продукцию интерлейкина 6. Считается, что препарат способствует процессу заживления, а не просто препятствует развитию отека [28].

Доказательство клинической эффективности препарата Траумель[®] С получены в пяти рандомизированных контролируемых исследованиях: в трех он сравнивался с плацебо, в одном – с плацебо и диклофенаком, еще в одном – только с диклофенаком [25, 29–32].

В настоящее время исследования механизма противовоспалительного и анальгетического действия препарата продолжаются.

Важно отметить, что Траумель[®] С не имеет противопоказаний, связанных с наличием сопутствующих заболеваний. Для него характерно минимальное количество побочных эффектов, отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Несмотря на многообразие нозологических форм болезней костно-мышечной системы и различие этиологических факторов, существует общий механизм и закономерности развития локального (системного) воспаления, обуславливающего возникновение патологии. Известно, что воспаление может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки периферической и центральной сенситизации [33, 34]. Острое воспаление – ответ на инфек-

цию или повреждение тканей. Оно характеризуется классической пентадой Галена – Цельса (краснота, жар, опухоль, боль, нарушение функции). На тканевом уровне при остром воспалении отмечается усиление кровотока вследствие вазодилатации, повышение сосудистой проницаемости, накопление в очаге воспаления лейкоцитов. К возможным его исходам относят переход в хроническое воспаление, формирование рубца, полное разрешение воспалительного процесса [35]. Разрешение острого воспаления – сложный процесс, включающий несколько этапов [36–39]:

- 1) прекращение инфильтрации очага воспаления полиморфно-ядерными лейкоцитами;
- 2) восстановление сосудистой проницаемости;
- 3) гибель полиморфно-ядерных лейкоцитов (главным образом путем апоптоза);
- 4) нефлогенное привлечение в очаг воспаления моноцитов;
- 5) фагоцитоз макрофагами апоптотических полиморфно-ядерных лейкоцитов, микробов и некротического детрита.

Клеточные и физиологические процессы, происходящие при заживлении ран, остаются первостепенными для понимания биологических механизмов формирования хронической патологии. Необходимо отметить, что большинство хронических заболеваний, таких как атеросклероз и остеоартрит, рассматривают в контексте аберрантного восстановления ран [40]. Изучение системы воспаления и заживления ран способствовало описанию опухоли как раны, которая не заживает [41].

Достижения в области системной биологии способствовали преобразованию концептуальной карты воспаления, в частности теперь учитывается ее временная и пространственная эволюция. Так, открытие резолвинов и их действия при воспалении позволило утверждать, что процесс разрешения является определяющим событием между острым и хроническим воспалением, причем последнее часто ассоциируется с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом [42]. Одновременно с разрешением воспаления процессы заживления раны запускают программу регенера-



ции. Последняя включает миграцию фибробластов и эпителиальных клеток, рекрутинг взрослых стволовых клеток и клеток-предшественников с последующей дифференцировкой, продукцией внеклеточного матрикса и ремоделирования ткани.

Репарация – тщательно организованный ответ, который объединяет многие аспекты эмбрионального развития: скоординированную дифференцировку клеток-предшественников, синхронизированную миграцию репаративных клеток, клеточное деление, продукцию матрикса и ремоделирование [43]. Если традиционные подходы в основном сосредоточены на подавлении любого типа воспаления с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов, современная мультитаргетная терапия направлена на снижение гиперактивности врожденной иммунной системы [44].

Физиологический процесс заживления ран обеспечивает комплексную модель «повреждение, воспаление и восстановление». Для геномных исследований, особенно для анализа в рамках системной биологии, много преимуществ дает геном мышей в качестве наиболее обширно аннотированного генома млекопитающих, отличного от генома человека. Системная биология восстановления ран объединяет множество процессов, которые могут стать дисрегуляционными при хронических заболеваниях. Пораженные ткани при хронических заболеваниях отражают физиологические процессы, аналогичные тем, которые участвуют в aberrantном заживлении ран, включая склонность к фиброзу и отсутствие эффективного заживления.

G.St. Laurent и соавт. [45] в эксперименте на модели заживления раны на коже мышей с помощью скрининга транскриптома установили влияние препарата Траумель® С на экспрессию генов факторов роста и белков пути тканевой регенерации в воспалительном каскаде. Транскриптом картировался от 12 часов до восьми дней после травмы, в том числе в ответ на многокомпонентный мультитаргетный природный продукт Tr14 (Траумель® С). При использовании одномолекулярного РНК-секвенирования обнаружены явные временные изменения в извест-

ных транскриптах, связанных с путями заживления ран, и новые транскрипты как кодирующих, так и некодирующих генов. Терапия Tr14 (препаратом Траумель® С) модулировала более 100 транскриптов, связанных с ключевыми путями восстановления раны, такими как ответ на повреждение, стягивание раны и цитокиновый ответ. В результате была получена наиболее точная и полная на сегодняшний день характеристика ответа транскриптома на повреждение, ее восстановления и многокомпонентную терапию препаратом Траумель® С.

Установлено, что в процессе заживления ран задействован ряд важных участков экспрессии генов. Эти изменения, возможно, отражают два основных типа изменений: изменение в экспрессии генов в клетках поврежденной ткани и приток новых типов клеток в поврежденную область. Приток новых типов клеток в ответ на повреждение кожи, таких как макрофаги и лимфоциты, вероятно, ингибирует экспрессию отдельных регулирующих генов. Работа паракриной сигнальной системы, гибель клеток и перепрограммирование клеточного статуса также вызывают скоординированные изменения в экспрессии генов внутри резидентных клеток поврежденной ткани. Применение Траумель® С приводило к обширным изменениям экспрессии генов, включая такие хорошо известные пути, как трансформирующий ростовой фактор бета, цитокиновые сигнальные системы, воспаление, сокращение раны, влияние на коллаген и ферменты внеклеточного матрикса. Использование Траумель® С способствовало статистически значимым изменениям в трех группах геновой онтологии (Gene Ontology), имеющих большое значение для заживления ран: ответ на повреждение, ответ на цитокины и сокращение мышцы/раны. Необходимо отметить, что геновая онтология – биоинформатический проект, посвященный созданию унифицированной терминологии для аннотации генов и геновых продуктов всех биологических видов.

Перечисленные выше сигналы могут означать эффекты, производимые на резидентные фибробласты и инфилтрирующие иммунные клетки, которые можно было бы упустить

из виду в более простых экспериментальных моделях.

Этот результат согласуется с клиническими доказательствами того, что терапия препаратом Траумель® С улучшает течение различных заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе влияя на ассоциированные с ними боль и припухлость [46].

Доказательства обширной регуляции генов в трех категориях геновой онтологии и продемонстрированное изменение их экспрессии на фоне терапии Траумель® С легли в основу двух гипотез интригующего действия в поврежденной ткани. Последовательная регуляция многих генов, связанных с клеточной дифференцировкой, предполагает эффект на клеточном уровне в микроокружении раны. Эффект сети, или паутины, мог способствовать переходу в менее дифференцированный, более плюрипотентный статус клеток в микроокружении. В то же время изменение в экспрессии генов клеточной подвижности предполагает, что Траумель® С способствует миграции клеток и организации ткани в процессе заживления ран. Таким образом, может наблюдаться синергизм усиления плюрипотентности и облегчения подвижности клеток в процессе улучшения регенерации тканей при разных заболеваниях и повреждениях. Резонно предположить, что изменение в экспрессии генов, наблюдаемое в эксперименте, может указывать на то, что данная многокомпонентная, мультитаргетная терапия воздействует на ключевые аспекты заживления ран и должна изучаться при воспалительных и кожных заболеваниях человека. В совокупности описываемое исследование показало, что Траумель® С обладает модулирующим воздействием на медиаторы воспаления без подавления циклооксигеназы 2, что существенно повышает профиль безопасности терапии при сохранении эффективности. Механизмы действия, обоснование эффективности и безопасности лекарственных средств зачастую бывают получены в ходе длительного их использования в клинической практике. Примером тому служат нестероидные противовоспалительные препараты, применяемые для купирования боли и воспаления. Так, только после многолетнего использования была открыта



их способность ингибировать цикло-оксигеназу. Благодаря научным открытиям в сфере биоинформатики, транскриптомики, генетики и ряда других дисциплин стало возможным изучать механизмы действия лекарственных препаратов на разные клеточные структуры и молекулярные маркеры. Относительно недавно для понимания научных основ регуляторных путей болезней человека была создана общая структура «Медицина биорегуляционных систем» (Bioregulatory Systems Medicine (BrSM)). BrSM позволяет получить общую модель того, как лежащие в основе патологического процесса нарушения могут быть скорректированы с помощью многокомпонентных продуктов [12]. Эффект многоком-

понентных препаратов значительно превышает изолированное действие каждого его компонента за счет синергизма. Доказательства тому – данные о препарате Траумель® С, полученные в ходе клинических исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины, а также в эксперименте с использованием современных методов одномолекулярного секвенирования РНК. Так, в рамках экспериментального исследования была создана карта транскриптома изучаемой модели высокого разрешения для определения изменений на фоне терапии Траумель® С. Исходя из предоставленных данных, можно сделать вывод, что применение препарата при воспалительных заболеваниях органов и тканей оправданно.

Важно подчеркнуть, что возможность подбора альтернативной противовоспалительной терапии, в частности биорегуляционной, крайне важна в практике врача-клинициста, особенно у коморбидных пациентов и при наличии противопоказаний для применения нестероидных противовоспалительных препаратов. ☺

Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Литература

- Hood L., Galas D. P4 Medicine // <http://cra.org/ccc/resources/ccc-led-whitepapers>.
- Jain K.K. Textbook of Personalized Medicine. New York, 2009.
- Ginsburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications // *Translat. Res.* 2009. Vol. 154. № 6. P. 277–287.
- Chadwick R., O'Connor A. Epigenetics and personalized medicine: prospects and ethical issues // *Personal. Med.* 2013. Vol. 10. № 5. P. 463–471.
- Heidecker B., Hare J.M. The use of transcriptomic biomarkers for personalized medicine // *Heart Fail. Rev.* 2007. Vol. 12. № 1. P. 1–11.
- Weston A.D., Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine // *J. Proteome Res.* 2004. Vol. 3. № 2. P. 179–196.
- Van der Greef J., Hankemeier T., McBurney R.N. Metabolomics-based systems biology and personalized medicine: moving towards n = 1 clinical trials? // *Pharmacogenomics.* 2006. Vol. 7. № 7. P. 1087–1094.
- Надлежащая фармакоэпидемиологическая практика. М., 2017.
- Дыдыкина И.С., Коваленко П.С. Основные аспекты профилактики и лечения НПВП-гастропатии в свете новой идеологии современной медицины // *Терапия.* 2019. № 1 (27). С. 182–192.
- Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С. Комплексные биорегуляционные препараты в терапии остеоартрита // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019. № 4-1. С. 12–16.
- Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Наумов А.В., Зоткин Е.Г. Возможности комплексных биорегуляционных препаратов в лечении заболеваний костно-мышечной системы // *Эффективная фармакотерапия.* 2019. Т. 15. Выпуск 8. С. 24–31.
- Goldman A.W., Burmeister Y., Cesnulevicius K. et al. Bioregulatory systems medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with the patient's autoregulatory capacity? // *Front. Physiol.* 2015. Vol. 6. ID 225.
- Jäggi R., Würzler U., Grandjean F., Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability // *Inflamm. Res.* 2004. Vol. 53. № 4. P. 150–157.
- Birnesser H., Stolt P. The homeopathic antiarthritic preparation Zeel comp. N: a review of molecular and clinical data // *Explore (NY).* 2007. Vol. 3. № 1. P. 16–22.
- Tunón H., Olavsdotter C., Bohlin L. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis // *J. Ethnopharmacol.* 1995. Vol. 48. № 2. P. 61–76.
- Basini G., Santini S.E., Bussolati S., Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced Akt phosphorylation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1095. P. 371–376.
- Basini G., Bussolati S., Santini S.E., Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced angiogenesis in a fibrin gel matrix // *Biofactors.* 2007. Vol. 29. № 1. P. 11–18.
- Schmolz M. Transforming Growth Factor beta (TGF-β): eine neue Regelstrecke für antiphlogistische Therapien? // *Biol. Med.* 2000. Vol. 29. № 1. P. 31–34.
- Schmolz M., Heine H. Homöopathische Substanzen aus der antihomotoxischen Medizin modulieren die Synthese von TGF-β1 in menschlichen Vollblutkulturen // *Biol. Med.* 2001. Vol. 30. № 2. P. 61–65.
- Stančíková M., Bély M., Švík K. et al. Effects of Zeel comp. on experimental osteoarthritis in rabbit knee // *Rheumatologia.* 1999. Vol. 13. № 3. P. 101–108.
- Weh L., Fröschle G. Incubation in preparations as a means of influencing cartilage mechanics: a mechanical study // *Biological. Therapy.* 1990. Vol. 8. № 4. P. 91–93.
- Pilat C., Frech T., Wagner A. et al. Exploring effects of a natural combination medicine on exercise-induced inflammatory immune response: a double-blind RCT // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015. Vol. 25. P. 534–542.
- Muders K., Pilat C., Deuster V. et al. Effects of traumeel (Tr14) on exercise-induced muscle damage response in healthy subjects:



- a double-blind RCT // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol. 2016. ID 1693918.
24. *Muders K., Pilat C., Deuster V. et al.* Effects of Traumeel (Tr14) on recovery and inflammatory immune response after repeated bouts of exercise: a double-blind RCT // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017. Vol. 117. № 3. P. 591–605.
 25. *González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J.* Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. № 10. P. 979–989.
 26. *Wolfarth B., de Vega C.G., Kapranov P. et al.* Inflammation in soft tissue disorders: the evidence and potential role for a natural multi-target medication // *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. Vol. 29. Suppl. 2. P. 1–2.
 27. *Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A. et al.* Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2007. Vol. 115. № 12. P. 1634–1642.
 28. *Lussignoli S., Bertani S., Metelmann H. et al.* Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats // *Complement. Ther. Med.* 1999. Vol. 7. № 4. P. 225–230.
 29. *Böhmer D., Ambrus P.* Treatment of sports injuries with Traumeel ointment: a controlled doubleblind study // *Biol. Ther.* 1992. Vol. 10. № 41992. P. 290–300.
 30. *Thiel W., Borho B.* Posttraumatische Kniegelenksergüsse und intra-artikuläre Traumeel Injektion // *Orthopädische. Praxis.* 1991. Vol. 11. P. 721–725.
 31. *Orizola A.J., Vargas F.* The efficacy of Traumeel S versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial // *Med. Sci. Sports Med. Exerc.* 2007. Vol. 39. Suppl. 5. Abstr. 858. P. S79
 32. *González de Vega C., Gonzáles J.* A randomized, controlled, multicenter study on the effectiveness of Traumeel (ointment and gel) in terms of pain reduction and function improvement compared with diclofenac gel in acute ankle sprain // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 3. P. SAT0423.
 33. Боль. Практическое руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: ПАМН, 2012.
 34. *Кукушкин М.Л., Табеева Г.П., Подчуфарова Е.В.* Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011.
 35. *Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C.* Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Elsevier/Saunders, 2010.
 36. *Куликов В.А., Гребенников И.Н.* Резольвины, протектины и марезины – новые медиаторы воспаления // *Вестник ВГМУ.* 2012. Т. 11. № 1. С. 25–30.
 37. *Cherhan C.N.* Novel lipid mediators and resolution mechanism in acute inflammation // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 177. № 4. P. 1576–1591.
 38. *Uller L., Persson C.G., Erjefält J.S.* Resolution of airway disease: removal of inflammatory cells through apoptosis, egression or both? // *Trends Pharmacol. Sci.* 2006. Vol. 27. № 9. P. 461–466.
 39. *Schwab J.M., Chiang N., Arita M., Serhan C.N.* Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes // *Nature.* 2007. Vol. 447. № 7146. P. 869–874.
 40. *Ross R.* Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry // *Am. J. Pathol.* 1993. Vol. 143. № 4. P. 987–1002.
 41. *Dvorak H.F.* Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing // *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 315. № 26. P. 1650–1659.
 42. *Levy B.D.* Resolvins and protectins: natural pharmacophores for resolution biology // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2010. Vol. 82. № 4–6. P. 327–332.
 43. *Larson B.J., Longaker M.T., Lorenz H.P. et al.* Scarless fetal wound healing: a basic science review // *Plast. Reconstr. Surg.* 2010. Vol. 126. № 4. P. 1172–1180.
 44. *Hwang S.H., Weckler A.T., Wagner K., Hammock B.D.* Rationally designed multitarget agents against inflammation and pain // *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20. № 13. P. 1783–1799.
 45. *Laurent G.St., Tackett M., McCaffrey T., Kapranov P.* Deep sequencing transcriptome analysis of Traumeel therapeutic action in wound healing (THU0016) // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 3.
 46. *Schneider C.* Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries // *Int. J. Gen. Med.* 2011. Vol. 4. P. 225–234.

From Empirical Results of Clinical Efficacy to Evidence of Anti-inflammatory Effects of Traumeel® C *in vitro* and *in vivo*

P.S. Kovalenko, PhD¹, I.S. Dydykina, PhD¹, M.V. Zhuravleva, MD, PhD, Prof.², Ye.G. Zotkin, MD, PhD¹

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Polina S. Kovalenko, polina_dydykina@mail.ru

Presented the evidence of the multicomponent drug Traumeel® C clinical effectiveness in musculoskeletal pathology, as well as the results of the experimental study of the mechanism of its action at the molecular level using transcriptome screening. This method, according to many authors, can be used to identify the mechanism of multi-component multi-purpose drugs action, as well as promising interactions of drugs and biological targets. The mechanism of Traumeel® C action is not associated with inhibition of cyclooxygenase 2. Unlike non-steroidal anti-inflammatory drugs, it helps resolve inflammation and pain, as well as provides a bio regulatory, multi-purpose approach.

Key words: inflammation, bio regulatory drugs, Traumeel

Биорегуляционный подход в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата



Траумель® С

- 12 растительных и 2 минеральных компонента, воздействующих на различные аспекты воспаления¹
- Применяется в комплексной терапии при воспалительных процессах различных органов и тканей²
- Эффективность, сопоставимая с НПВП, при лучшем профиле безопасности³
- 4 формы препарата – индивидуальный подбор режима терапии



Дискус композитум

- Применяется при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы, остеохондроз позвоночника)⁴
- Доказанное противовоспалительное, обезболивающее и спазмолитическое действие⁵



Цель® Т

- 15 натуральных компонентов, обладающих противовоспалительным и хондропротекторным действием⁶
- Применяется в комплексной терапии артрозов различной этиологии⁷, в том числе с другими препаратами для лечения дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата⁸
- По эффективности сопоставим с селективными ингибиторами ЦОГ-2 при лучшем профиле безопасности⁹
- 3 формы препарата – индивидуальный подбор режима терапии

Список литературы: 1. Cesnulevicius K. The bioregulatory approach to work-related musculoskeletal disorders: using the multicomponent ultra low-dose medication Traumeel® to target the multiple pathophysiological processes of the disease. *Altern Ther Health Med* 2011; 17(2) Suppl: S8-S17. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С. Per№/дата П N011685/01 от 24.06.2009 таблетки для рассасывания гомеопатические. Per№/дата П N011686/03 от 29.05.2009. Капли для приема внутрь; Per. №/дата П N011686/04 от 16.07.2010 раствор для внутримышечного и околоушного введения гомеопатический. Per№/дата П N011686/02 от 26.05.2009 мазь для наружного применения гомеопатическая. 3. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B et al. Traumeel® vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicenter, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract* 2013;67(10):979-89. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дискус композитум. Per№/дата П N014019/01 от 02.04.2008. Раствор для внутримышечного введения гомеопатический. 5. R. Gottwald, M. Weiser. Treatment of Rheumatic Diseases with a Homeopathic Preparation. *Biological Therapy* 2000, 2:211-216. 6. Birnesser H, Stoll P. The homeopathic preparation Zeel comp. N: A review of the molecular and clinical data. *Explore (NY)* 2007; 3(1):16-22. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Цель® Т. Per№/дата П N011685/03 от 27.07.2010. Раствор для внутримышечного введения гомеопатический. Per№/дата П N011685/02 от 26.06.2009 мазь для наружного применения гомеопатическая; Per№/дата П N011685/01 от 24.06.2009; таблетки для рассасывания гомеопатические 8. Gottwald R, Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T. *Medicina Biologica* 2000;13(4):2109-113. 9. Jäggi R, Würzler LJ, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy: possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm R*. 2004 Apr;53(4):150-7.

RU-Mark.HCP.MSD.01.23012019

ООО «Хеель РУС»

115035, Москва,

Космодамианская наб. 52, стр. 3

www.heel-russia.ru

На правах рекламы

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

-Heel

Healthcare designed by nature



¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Клиническая
больница
Российской
академии
наук

Выбор анальгетической терапии у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: фокус на двойной противовоспалительный эффект и безопасность препарата мелоксикама*

В.И. Мазуров, д.м.н., проф.¹, И.Б. Беляева, д.м.н.¹, Л.Е. Саранцева²

Адрес для переписки: Вадим Иванович Мазуров, maz.nwgm@yandex.ru

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. Выбор анальгетической терапии у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: фокус на двойной противовоспалительный эффект и безопасность препарата мелоксикама // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-22-28

Нестероидные противовоспалительные препараты – важнейшие анальгетические средства при ревматических заболеваниях. Среди препаратов данного класса следует выделить мелоксикам (Мовалис®), который является представителем оксикамов. Препарат в относительно равной степени ингибирует циклооксигеназы 1 и 2, а также влияет на активность микросомальной простагландин-Е₂-синтазы 1, что обеспечивает двойное противовоспалительное действие. Кроме того, он обладает доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Среди преимуществ Мовалиса также следует выделить хорошую переносимость. Мовалис® практически не оказывает гепато- и нефротоксического эффекта при длительном применении. У пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца не увеличивает частоту случаев ангинозных болей и нарушения сердечного ритма.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, Мовалис, ревматоидный артрит, остеоартрит, аксиальный спондилит, ишемическая болезнь сердца

Введение

Высокая распространенность ревматических заболеваний во всех возрастных группах, их хроническое и прогрессирующее течение, ранняя инвалидизация пациентов обуславливают медико-социальную значимость проблемы. Кроме того, сегодня уже не вызывает сомнений, что

течение и прогноз данных патологий ухудшают коморбидные заболевания. Наиболее часто у таких больных диагностируются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение и сахарный диабет 2-го типа [1–6]. Среди причин преждевременной смерти пациентов с ревматическими заболеваниями

ми выделяют инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения. При этом данные состояния в рассматриваемой популяции развиваются на десять лет раньше, чем в общей. У больных остеоартритом ишемическая болезнь сердца развивается в 1,73 раза чаще, чем у лиц без указанной патологии [7]. У пациентов с ревматоидным артритом артериальная гипертензия диагностируется в 83,1% случаев, ишемическая болезнь сердца – в 10,2% [8–11]. Необходимо отметить, что замедлить прогрессирование атеросклероза сосудов и снизить сердечно-сосудистый риск возможно в случае достижения медикаментозной ремиссии основного заболевания, при сочетании применения противоревматической терапии и статинов. Установлено, что факторы, провоцирующие воспалительный процесс при ревматических заболеваниях, способствуют разрушению клеточной мембраны до основных структурных компонентов – фосфолипидов, которые являются предшественниками арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота взаимодействует с циклооксигеназой (ЦОГ). В результате ряда транс-

* Речь идет о препарате Мовалис.



формаций она превращается в простагландин H_2 , из которого под воздействием микросомальной простагландин- E_2 -синтетазы 1 синтезируется основной медиатор воспаления – простагландин E_2 . Таким образом, в развитии воспалительной реакции основную роль играют два фермента: циклооксигеназа и микросомальная простагландин- E_2 -синтетаза 1 [12]. Микросомальная простагландин- E_2 -синтетаза 1 – специфический фермент, существующий только в очаге воспаления и ответственный за синтез простагландина E_2 из простагландина H_2 в микросомах синовиоцитов.

При лечении больных ревматологического профиля центральное место среди симптом-модифицирующих препаратов занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их широко используют при воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника, остеоартрите, болезнях мягких тканей и болях в нижней части спины [13]. Однако длительная терапия НПВП может существенно увеличить риск развития кровотечений и перитриации желудка или кишечника, острого панкреатита, нефропатии и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Следовательно, коморбидность – важный фактор, который необходимо учитывать при назначении терапии пациентам с ревматическими заболеваниями.

Ведущие российские эксперты, представляющие разные медицинские специальности, разработали консенсусные рекомендации по применению НПВП в реальной клинической практике. Центральной частью этих рекомендаций стал алгоритм выбора НПВП с учетом рисков со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [14]. Согласно данным рекомендациям, одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов из группы НПВП у пациентов с ревматическими

заболеваниями и коморбидной патологией является мелоксикам (Мовалис®). Это оригинальный препарат, который уже более 20 лет используется в России. Он стал надежным инструментом для лечения боли при ревматических заболеваниях [15].

Фармакокинетика

Мелоксикам относится к классу оксикамов и является производным еноловой кислоты. С использованием разных экспериментальных подходов установлено, что мелоксикам в отличие от других НПВП (в частности, пироксикама, индометацина, напроксена) обладает селективностью в отношении ЦОГ-2 [16]. Соотношение ЦОГ-1/ЦОГ-2-ингибирующих концентраций для мелоксикама составляет примерно 1:5. При этом благодаря дополнительным гидрофобным связям и формированию особой пространственной конформации связь с ЦОГ-2 очень прочная. Этим объясняется большая длительность действия мелоксикама.

Эффективное противовоспалительное действие препарата обеспечивается не только за счет подавления синтеза простагландина H_2 на уровне ЦОГ, но и за счет способности подавлять микросомальную простагландин- E_2 -синтетазу 1. Именно подавление этого фермента позволяет препарату Мовалис® таргетно воздействовать на синтез простагландина E_2 в зоне воспаления. Кроме того, такой избирательный механизм действия не влияет на синтез других простагландинов, выполняющих физиологические функции.

Таким образом, мелоксикам (препарат Мовалис®) воздействует сразу на две ключевые точки развития воспаления – циклооксигеназу и микросомальную простагландин- E_2 -синтетазу 1, оказывает двойной противовоспалительный эффект и минимизирует риск развития нежелательных реакций, связанных с подавлением циклооксигеназы.

Мелоксикам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, о чем свидетельствует высокая абсолютная биодоступность (90%) после приема препарата внутрь. После приема 15 мг препарата максимальная концентрация в плазме крови отмечается через пять-шесть часов. Средний период полувыведения мелоксикама варьируется от 13 до 25 часов. Устойчивая концентрация в плазме крови достигается через три – пять дней от начала приема. Плазменный клиренс в среднем составляет 7–12 мл/мин после однократного приема мелоксикама. Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость. Уже через час после однократного перорального приема его концентрация в синовиальной жидкости составляет 40–50% от уровня в плазме. Из-за длительной стабилизации концентрации при пероральном приеме и, следовательно, медленного клинического эффекта была разработана парентеральная форма препарата. При внутримышечном введении мелоксикам (Мовалис®) быстро всасывается, максимальная его концентрация в плазме крови достигается уже через полчаса. Концентрация препарата остается стабильной в течение пяти-шести часов. Инъекционная форма мелоксикама позволяет реализовать ступенчатую терапию болевого синдрома как в ревматологии, так и в неврологии. В течение трех – шести дней назначают ампулы, далее в течение 20 дней – таблетки. Альтернативным вариантом может быть применение свечей в течение трех – шести дней с последующим переходом на таблетки в дозе 15 мг. В настоящее время при остром болевом синдроме ряд авторов предлагают применять НПВП не менее трех недель. Считается, что препараты этой группы препятствуют формированию болевого памяти и предотвращают обострение болевого синдрома. Это подтверждено на примере препарата Мовалис® [17].



Мелоксикам практически полностью превращается в неактивные метаболиты, 50% из которых экскретируется с мочой и 50% – с калом.

Исследование эффективности

Клиническая эффективность мелоксикама в дозе 7,5 или 15,0 мг/сут изучена более чем в 230 исследованиях с участием свыше 30 тыс. пациентов с остеоартритом преимущественно коленных и тазобедренных суставов, ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом. В двух двойных слепых контролируемых шестинедельных исследованиях, включавших 513 больных, мелоксикам 7,5 и 15,0 мг сравнивали с диклофенаком ретард 100 мг при коксартрозе и пироксикамом 20 мг при гонартрозе [18]. По всем параметрам: боль при движении, боль в покое, индекс тяжести боли, общая оценка эффективности по мнению врача – мелоксикам не только не уступал диклофенаку и пироксикаму, но даже несколько превосходил их. Частота прерывания лечения из-за побочных эффектов на фоне лечения мелоксикамом (12% случаев) была ниже, чем при терапии диклофенаком (19% случаев). Результаты 12-месячного исследования эффективности ме-

локсикама 15 мг при коксартрозе у 487 больных продемонстрировали снижение интенсивности боли на 50%, улучшение качества жизни на 35% и хорошую переносимость.

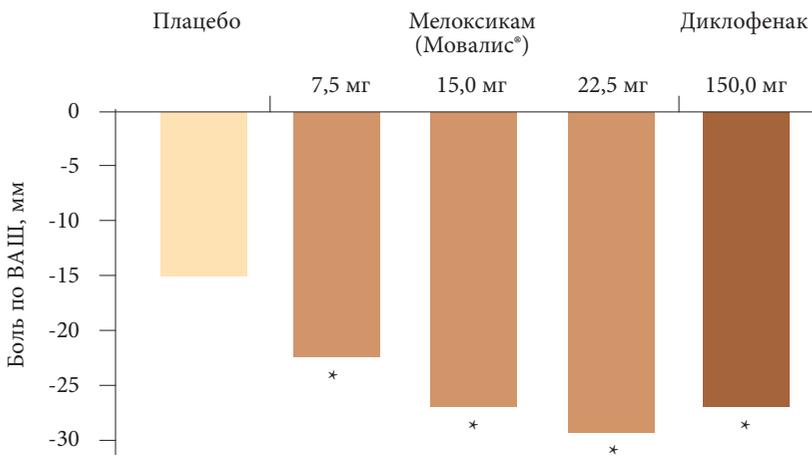
Эти данные свидетельствуют, что при остеоартрите препарат в дозах 7,5 и 15,0 мг превосходит плацебо и не уступает по эффективности двум наиболее популярным противоревматическим препаратам – диклофенаку и пироксикаму, применяемым в стандартных дозах.

В последние годы пристальное внимание уделяется влиянию НПВП на метаболические процессы в хряще у больных остеоартритом. В частности, проведено несколько экспериментальных исследований, доказавших, что мелоксикам (Мовалис®) не оказывал отрицательного воздействия на метаболизм протеогликанов в эксплантате хряща человека и репаративные процессы в матриксе хряща. Более того, в одном из исследований установлено хондропротективное действие препарата при остеоартрите коленного сустава [19]. Среди преимуществ мелоксикама (препарата Мовалис®) указана возможность совместного приема с антацидами, аспирином, циметидином, дигоксином, метотрексатом, варфарином и фуру-

семидом, то есть с препаратами, которые чаще всего принимают больные среднего и пожилого возраста, страдающие не только ревматическими, но и сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушением водно-солевого обмена.

В рамках изучения возможности применения мелоксикама при ревматоидном артрите обследовано более 2500 больных. Согласно результатам трехнедельного контролируемого исследования, мелоксикам в дозах 7,5, 15,0 и 22,5 мг был эффективнее плацебо по всем параметрам, особенно по общей оценке результатов лечения врачом и больным, проводившейся с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). По анальгетическому эффекту мелоксикам в дозах 15,0 и 22,5 мг был сравним с диклофенаком 150 мг (рисунок) [20].

Действие мелоксикама при анкилозирующем спондилоартрите изучалось в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом сравнительном исследовании [21]. В качестве препарата сравнения выбран пироксикам. Среди особенностей исследования следует выделить длительный период лечения – 12 месяцев. Мелоксикам применяли в дозах 15,0 и 22,5 мг, пироксикам – в дозе 20 мг. Анализ, проведенный через шесть недель терапии, не выявил статистически значимых различий по эффективности, а также по частоте выбывания пациентов из-за неэффективности терапии. При этом оба препарата достоверно превосходили плацебо в отношении всех изучавшихся показателей эффективности, таких как выраженность боли по ВАШ, утренняя скованность, функциональный индекс, общая оценка эффективности лечения пациентом, доля пациентов с улучшением состояния на 50%. Иными оказались результаты через 12 месяцев. Так, частота отмены препарата вследствие неэффективности была достоверно ниже у принимавших мелоксикам в дозе 22,5 мг



* Результаты статистически достоверны.

Динамика боли по ВАШ у больных ревматоидным артритом на фоне приема плацебо, мелоксикама и диклофенака

Ревматология



(по сравнению с плацебо, пироксикамом и мелоксикамом в дозе 15,0 мг). Количество пациентов, принимавших препарат в течение года, также оказалось достоверно большим в группе мелоксикама 22,5 мг. Преимущество последней схемы терапии оказалось очевидным и в отношении такого показателя, как переносимость. Из-за нежелательных реакций в группах мелоксикама 22,5 мг и плацебо лечение прекратили одинаковое количество пациентов – 9 и 8% соответственно. Однако в группах мелоксикама 15,0 мг и пироксикама таковых оказалось в два раза больше – 18 и 19% соответственно. Авторы исследования пришли к выводу, что при анкилозирующем спондилоартрите для повышения эффективности и переносимости лечения целесообразно использовать более высокие дозы мелоксикама.

Нами также было проведено клиническое исследование эффективности мелоксикама (препарата Мовалис®) при анкилозирующем спондилоартрите у 35 пациентов (30 мужчин и пять женщин) в возрасте от 19 до 52 лет [22]. Средняя продолжительность заболевания составила $14,4 \pm 1,8$ года, длительность последнего обострения – от трех недель до двух месяцев. Мелоксикам назначали в дозе 15 мг один раз в день в течение четырех недель. К концу первой недели отмечено отчетливое уменьшение болевого синдрома. При этом у 15 больных суточная доза мелоксикама была снижена до 7,5 мг. К концу лечения достоверно снизились показатели индекса активности анкилозирующего спондилоартрита (BASDAI), ВАШ и утренней скованности. Отмечена положительная динамика подвижности позвоночника по функциональным пробам, снижение лабораторных показателей активности заболевания. Девять больных оценили переносимость мелоксикама как хорошую, пять – как очень хорошую. Тяжелых осложнений, связанных с приемом мелокси-

Из-за длительной стабилизации концентрации мелоксикама при пероральном приеме и, следовательно, медленного клинического эффекта была разработана парентеральная форма препарата. При внутримышечном введении мелоксикам (Мовалис®) быстро всасывается, максимальная его концентрация в плазме крови достигается уже через полтора часа. Концентрация препарата остается стабильной в течение пяти-шести часов. Инъекционная форма мелоксикама позволяет реализовать ступенчатую терапию болевого синдрома как в ревматологии, так и в неврологии. В течение трех – шести дней назначают ампулы, далее в течение 20 дней – таблетки

кама, не наблюдалось. У одного больного на шестой день лечения появилась крапивница, что потребовало отмены препарата. Ни у одного обследованного пациента не наблюдалось клинических признаков гастропатии. Полученные результаты подтверждают хорошую эффективность и переносимость мелоксикама (препарата Мовалис®) при длительном применении у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом.

Выраженный анальгетический эффект мелоксикама (препарата Мовалис®) отмечен и при дорсопатиях [23]. Действие мелоксикама изучено при вертеброгенном болевом и мышечно-тоническом синдроме, а также при грыже межпозвоночных дисков с выраженным болевым синдромом [24]. Ступенчатую терапию (инъекции в течение трех дней, далее переход на таблетированную форму) мелоксикамом получали 30 пациентов, 22 из них с вертеброгенным болевым и мышечно-тоническим синдромом, восемь – с грыжами межпозвоночных дисков и выраженным болевым синдромом. После курса лечения полное купирование болевого синдрома

при движении отметили 33,3% пациентов, значительное – 53,3%. У 13,3% больных эффект оказался неудовлетворительным.

Переносимость и безопасность

Переносимость мелоксикама изучалась в многоцентровом исследовании MELISSA (Meloxicam Large International Study Safety Assessment) [25], проводившемся в 27 странах, включая Россию. Это сравнительное двойное слепое рандомизированное исследование длительностью четыре недели.

Эффективность и переносимость мелоксикама 7,5 мг/сут и диклофенака ретард 100 мг/сут оценивали у пациентов с остеоартритом. В него было включено 9323 больных, 4635 из которых принимали мелоксикам, 4688 – диклофенак. Терапия мелоксикамом характеризовалась лучшей переносимостью. Так, побочные реакции отмечены у 13% получавших мелоксикам и 19% принимавших диклофенак. В обеих группах среди побочных реакций наиболее частыми признаками диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе и диарея. Из-за побочных реакций лечение прекратили 5,48% больных в группе

Ревматология



мелоксикама и 7,96% – в группе диклофенака ($p < 0,001$). Сделан вывод, что лучшая переносимость мелоксикама может быть обусловлена преимущественно ЦОГ-2-селективностью.

Переносимость мелоксикама при остеоартрите оценивалась также в международной многоцентровой программе SELECT (Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies). Это четырехнедельное двойное слепое рандомизированное исследование мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут и пироксикама в дозе 20 мг/сут. Мелоксикам получали 4320 больных, пироксикам – 4336. Мелоксикам и пироксикам продемонстрировали сопоставимые результаты как в отношении суставной динамики, так и в отношении оценки врачами и больными эффективности лечения. Вследствие неэффективности терапия была отменена у 1,7 и 1,6% больных, пролеченных мелоксикамом и пироксикамом соответственно. Нежелательные реакции в группе мелоксикама наблюдались реже, чем в группе пироксикама, – 22,5 против 27,9% случаев ($p < 0,001$), при этом преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта – 10,3 против 15,4% ($p < 0,001$).

Таким образом, в программах исследований MELISSA и SELECT, включавших почти 18 тыс. больных, при сопоставимой эффек-

тивности продемонстрирована лучшая переносимость мелоксикама по сравнению с диклофенаком и пироксикамом – как по частоте развития побочных реакций, так и по степени тяжести последних.

Представленные данные свидетельствуют о хорошем профиле безопасности мелоксикама у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий.

В настоящее время широко обсуждаются вопросы гепатотоксичности разных классов НПВП, поскольку ингибция синтеза простагландинов (основной механизм их лечебного действия) нарушает функциональное состояние печени. Согласно результатам ряда рандомизированных исследований по оценке частоты развития гепатотоксических эффектов на фоне применения НПВП, у больных с воспалительными заболеваниями суставов наибольший риск развития таковых отмечается при использовании диклофенака и рофекоксиба, наименьший – на фоне применения мелоксикама [26].

Второй по значимости группой нежелательных реакций на фоне НПВП признаны нарушение регуляции почечного кровотока и нефротоксичность. Речь, в частности, идет о задержке воды, гипернатриемии, повышении уровня креатинина в сыворотке крови, артериального давления.

Кроме того, установлено, что НПВП могут вызывать развитие интерстициального нефрита [27]. Важно отметить, что на фоне применения мелоксикама не отмечено существенного увеличения риска развития почечной недостаточности и ее прогрессирования у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина – от 20 до 40 мл/мин).

Как было сказано ранее, актуальной проблемой у пациентов с ревматическими заболеваниями является сердечно-сосудистая безопасность НПВП, поскольку системный воспалительный процесс ассоциируется с увеличением риска сосудистых катастроф (инфаркта миокарда и инсульта) независимо от наличия классических факторов риска развития артериального тромбоза [17]. Принципиально важно, что до настоящего времени не было получено данных об увеличении частоты сердечно-сосудистых катастроф на фоне применения мелоксикама (препарата Мовалис®). Более того, доказано, что мелоксикам не только не увеличивает риск развития сосудистых катастроф, но и усиливает эффект антитромботической терапии при остром коронарном синдроме [28]. Нами проведено исследование по оценке влияния мелоксикама (препарата Мовалис®) в двух формах (инъекционной и таблетированной) на течение ишемической болезни сердца у пациентов с ревматоидным артритом ($n = 24$) и остеоартритом ($n = 22$) [29]. В исследование не включали больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, стентирование или другие чрескожные коронарные вмешательства, реконструктивные операции на сонных, мозговых и позвоночных артериях, больных с фибрилляцией предсердий и дестабилизированной хронической сердечной недостаточностью, а также пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел и прямые пероральные антикоагулянты.

Таблица 1. Динамика клинических проявлений ишемической болезни сердца у больных ревматоидным артритом и остеоартритом в процессе лечения препаратом Мовалис®, %

Показатель	Пациенты с ревматоидным артритом (n = 12)			Пациенты с остеоартритом (n = 18)		
	исходно	через час после третьей инъекции	через 23 дня лечения	исходно	через час после третьей инъекции	через 23 дня лечения
Стенокардия	36	36	35	37	35	38
Аритмия	38	38	38	42	39	40
Отек	10	11	11	14	15	14
Сердечная недостаточность первого и второго функционального класса по NYHA	58	56	56	54	56	56



Длительность применения препарата Мовалис® дозе 7,5 или 15,0 мг/сут составила в среднем 23 дня. Ступенчатую терапию препаратом Мовалис® (сначала в инъекционной форме внутримышечно по 15 мг в течение трех дней с последующим пероральным приемом в той же дозе) получали 30 пациентов: 12 с ревматоидным артритом, 18 с остеоартритом. Установлено, что длительность приема препарата Мовалис®, форма препарата (таблетированная и инъекционная) не влияли на частоту возникновения ангинозной боли, аритмии, повышение функционального класса сердечной недостаточности (табл. 1). На фоне терапии препаратом Мовалис® только в 14% случаев отмечена ангинозная боль с частотой развития до нескольких раз в неделю, тогда как у 57% пациентов приступы стенокардии возникали не чаще одного раза в месяц. Через 23 дня при анализе показателей ишемии у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца зафиксирована тенденция к уменьшению продолжительности эпизодов ишемии в течение суток, в том числе безболевого, и суммарного индекса ишемии (табл. 2). Важно отметить, что при применении препарата Мовалис® редко возникали аритмии, в том числе желудочковая экстрасисто-

Таблица 2. Показатели ишемии миокарда в течение суток у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца (n = 24) через 23 дня приема препарата Мовалис®

Показатель	Значение
Количество эпизодов ишемии, абс.	3,6 ± 1,2
Продолжительность ишемии, мин	37,3 ± 11,8
Суммарный индекс ишемии, мкВ × мин	4304 ± 1897
Максимальная амплитуда ST, мкВ	154 ± 28
Количество эпизодов безболевого ишемии миокарда, абс.	2,6 ± 1,2
Продолжительность безболевого ишемии миокарда, мин	33,3 ± 2,7

лия высоких градаций. Так, желудочковая экстрасистолия третьего класса наблюдалась только в 17% случаев.

Наши результаты согласуются с данными исследований, подтверждающих возможность применения препарата Мовалис® у пациентов с ревматическими заболеваниями и ишемической болезнью сердца при тщательном динамическом контроле за ее течением.

Известно, что безопасность НПВП также оценивается по числу и тяжести развития кожных реакций. Наиболее тяжелыми, остро развивающимися, угрожающими жизни пациента являются синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз [2]. По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (2005), на фоне применения мелоксикама не зафиксировано развития угро-

жающих жизни тяжелых кожных реакций.

Заключение

Выбор НПВП при ревматических заболеваниях должен основываться на тщательном анализе особенностей пациента, оценке факторов риска развития нежелательных явлений, прежде всего мультиморбидной патологии. Представленные результаты рандомизированных исследований и наши собственные данные свидетельствуют о выраженном симптом-модифицирующем эффекте мелоксикама (препарата Мовалис®) в комплексном лечении пациентов с ревматическими заболеваниями и его безопасности у коморбидных больных. Мелоксикам (Мовалис®) оказывает двойной противовоспалительный эффект и минимизирует риск развития нежелательных реакций, связанных с подавлением циклооксигеназы. ☺

Литература

1. Клиническая ревматология / под ред. В.И. Мазурова. СПб.: ФОЛИАНТ, 2005.
2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. С. 1–29.
3. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики // Терапевтический архив. 2009. Т. 81. № 6. С. 5–9.
4. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 12. P. 1595–1607.
5. Lam D.W., LeRoith D. Metabolic Syndrome. 2015.
6. Abella V., Scotce M., Conde J. et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases // J. Immunol. Res. 2014. Vol. 2014. ID 343746.
7. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
8. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: E-noto, 2017.
9. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. М.: Медфорум, 2017.
10. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 2. С. 120–124.
11. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите //



- Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 3. С. 283–289.
12. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxicams, a class of non-steroidal anti-inflammatory drugs and beyond // IUBMB Life. 2014. Vol. 66. № 12. P. 803–811.
 13. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой // Клиническая фармакология и терапия. 2003. Т. 12. № 1. С. 64–69.
 14. Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2 // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 6. С. 600–606.
 15. Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Рубцов О.В. Новые возможности применения Мовалиса при ревматических заболеваниях // Научно-практическая ревматология. 2003. № 4. С. 68–70.
 16. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года // РМЖ. 2019. Т. 27. № 4. С. 2–6.
 17. Алексеев В.В., Алексеев А.В. Боль в спине при остеоартрозе: ранние и отдаленные результаты лечения мелоксикамом // Consilium Medicum. 2007. № 2. С. 28–32.
 18. Ghozlan P.R., Bernhardt M., Véllicitat P., Bluhmki E. Tolerability of multiple administration of intramuscular meloxicam: a comparison with intramuscular piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis // Br. J. Rheumatol. 1996. Vol. 35. Suppl. 1. P. 51–55.
 19. Цветкова Е.С., Иониченко Н.Г., Карусинов П.С. и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2007. № 1. С. 69–74.
 20. Del Tacca M., Colucci R., Fornati M., Blandizzi C. Efficacy and tolerability of meloxicam, a COX-2 preferential non-steroidal anti-inflammatory drug: a review // Clin. Drug Invest. 2002. Vol. 22. № 12. P. 799–818.
 21. Бочкарева А.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты при анкилозирующем спондилоартрите // Consilium Medicum. 2005. № 7. С. 109–112.
 22. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Онущенко И.А. Опыт применения мелоксикама у больных анкилозирующим спондилоартритом // Клиническая медицина. 2001. № 5. С. 53–55.
 23. Шостак Н.А., Шеметов Д.А. Эффективность и переносимость мелоксикама (Мовалиса) при синдроме болей в нижней части спины в сравнении с диклофенаком // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 63–67.
 24. Одинак М.М., Емелин А.Ю. Применение Мовалиса в лечении дорсопатий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 12. С. 29–32.
 25. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment // Br. J. Rheumatol. 1998. Vol. 37. № 9. P. 937–945.
 26. Breithaupt H. Drug-induced liver damage caused by anti-rheumatic drugs – antirheumatic therapy in pre-existing liver damage // Z. Rheumatol. 1994. Vol. 53. № 4. P. 250–254.
 27. Weir M.R. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs // Cleve. Clin. J. Med. 2002. Vol. 69. Suppl. 1. P. S153–58.
 28. Altman R., Luciaridi H.L., Muntaner J. et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study // Circulation. 2002. Vol. 106. № 2. P. 191–195.
 29. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Якушева В.А. Применение мелоксикама (Мовалиса) у больных ревматическими заболеваниями с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. 2004. Т. 82. № 12. С. 54–59.

Selection of Analgesic Therapy in Comorbid Patients with Rheumatic Diseases: Focus on Dual Anti-inflammatory Effect and Safety of the Drug Meloxicam

V.I. Mazurov, MD, PhD, Prof.¹, I.B. Belyayeva, MD, PhD¹, L.Ye. Sarantseva²

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

² Clinical Hospital of the Russian Academy of Science

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

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most important analgesic agents for rheumatic diseases. Among the drugs of this class it should be allocated such drug as meloxicam (Movalis®), which is a representative of oxicams. The drug relatively equally inhibits cyclooxygenase 1 and 2, and also affects the activity of microsomal prostaglandin-E₂-synthetase 1, which provides double anti-inflammatory effect. In addition, it has the proven effectiveness and the favorable safety profile. Good tolerability should also be highlighted among Movalis advantages.

Movalis® has virtually no hepatotoxic and nephrotoxic effect in the case of long-term use. In patients with concomitant coronary heart disease it does not increase the incidence of anginal pain and heart rhythm disorders.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, Movalis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, axial spondylitis, ischemic heart disease



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар против боли и воспаления

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада^{1,2}:



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E₂



**Boehringer
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. Лекарственная форма: таблетки (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: остеоартрит (артроз); дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. Противопоказания: гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК-кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС-заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость галактозы (таблетки); не рекомендуется: таблетки – детям до 12 лет, раствор для в/м введения – до 18 лет; сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). С осторожностью: заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. Побочное действие: анемия; изменение числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный медуллярный некроз; нефротический синдром. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.

Гиперурикемия как фактор поражения почек и мишень терапии

М.С. Елисеев, к.м.н.

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

Для цитирования: Елисеев М.С. Гиперурикемия как фактор поражения почек и мишень терапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 30–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-30-35

Развитие и прогрессирование хронической болезни почек могут быть обусловлены гиперурикемией, как асимптоматической, так и подагрической. Среди возможных механизмов – активация ренин-ангиотензиновой системы, митохондриальная дисфункция, пролиферация гладкомышечных клеток, индукция синтеза провоспалительных цитокинов и развитие хронического воспаления, фенотипическая трансформация клеток почечных канальцев. Своевременное назначение пациентам с подагрой и асимптоматической гиперурикемией ингибиторов ксантиноксидазы, в частности фебуксостата, способно существенно замедлить прогрессирование хронической болезни почек.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, аллопуринол, фебуксостат

Гиперурикемия определяется при сывороточной концентрации мочевой кислоты (МК) более 6,8 мг/дл (404 мкмоль/л) в полностью физиологических условиях. На сегодняшний день гиперурикемия – единственный доказанный критерий развития подагры [1]. В *in vivo* показатель гиперурикемии может быть еще ниже, поэтому за пороговый принят > 6,0 мг/дл (356 мкмоль/л) [2].

Однако гиперурикемия не является достаточным условием возникновения патологии. Так, отношение числа лиц с асимптоматической гиперурикемией, то есть с концентрацией МК в крови выше порога насыщения, но без подагры [3], к числу больных подагрой на популяционном уровне превышает 5:1 [4, 5]. За последнее десятилетие в США распространенность

подагры и гиперурикемии практически не изменилась, составив около 4 и 20% соответственно [6]. Ситуация в России немногим лучше. Согласно результатам популяционного исследования, включившего более 16 000 взрослых, гиперурикемия выявляется в 16,8% случаев [7]. В свою очередь подагра и асимптоматическая гиперурикемия рассматриваются в качестве ведущих факторов риска развития заболеваний почек. Помимо уратного нефролитиаза МК может способствовать развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), причем как изолированно, так и в совокупности с другими факторами [8]. Роль гиперурикемии и подагры в генезе нефролитиаза до конца не установлена. Известно, что подавляющее большинство пациентов с мочекаменной болезнью не стра-

дают гиперурикемией и подагрой, в ряде случаев риск ее развития при гиперурикемии очень низок [9, 10]. При этом у многих реакция мочи слабокислая (рН ≈ 6), что может препятствовать образованию фосфатных и струвитных камней [11, 12]. Большинство пациентов с подагрой являются гипоекскреторами уратов [13, 14]. Гиперурикозурия наряду с гиперурикемией и малым объемом мочи признана фактором риска развития уратного нефролитиаза [15]. Четкая связь между гиперурикемией и уратным нефролитиазом прослеживается при сахарном диабете 2-го типа и ожирении, у таких больных рН мочи смещен, как правило, в кислую сторону [15, 16]. В то же время результаты некоторых популяционных исследований свидетельствуют о более чем двукратном увеличении риска развития нефролитиаза у страдающих подагрой мужчин (относительный риск (ОР) 2,12 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,22–3,68) [17]. Однако эти данные лишь подтверждают мнение о частом сочетании этих заболеваний [18].

Необходимо отметить, что связь между повышенным уровнем МК в сыворотке крови и поражением почек уже давно является предметом пристального внимания. Исследования 1960-х гг. продемонстрировали, что ассоциированная с подагрой нефропатия может рассматриваться как ведущая причина смерти 17–41% пациентов [19–21]. J.H. Talbot и K.L. Terplan установили, что уремия стала причиной смерти 13,8% (23 из 166) пациентов,



терминальная стадия почечной недостаточности вследствие тяжести и продолжительности подагры предопределила смерть 18–30% больных [19]. У половины были выявлены признаки нарушения почечной функции, почти у всех – признаки поражения клубочков, сосудов, тубулоинтерстициальные рубцы.

Дальнейшие наблюдения показали, что прием уратснижающих препаратов не уменьшал риск поражения почек при подагре: из 316 подвергнутых аутопсии поражение почек было причиной смерти 11,2% получавших и 7,5% не получавших соответствующего лечения [22]. В числе факторов, независимо связанных с сердечно-сосудистой смертью, помимо хронического воспаления (сывороточный уровень С-реактивного белка), верхнего квартиля сывороточного уровня МК и семейного анамнеза оказалась хроническая болезнь почек. При расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² отношение шансов (ОШ) составило 8,42 (95% ДИ 1,63–43,38) [23].

К 1999 г. сформировалась гипотеза о связи развития и прогрессирования ХБП с гиперурикемией, как асимптоматической, так и подагрической [24].

Почти 90% отфильтрованного урата реабсорбируется в проксимальном канальце с помощью URAT-1, расположенного на апикальной мембране клеток канальцев [25, 26]. В регуляции экскреции уратов на канальцевом уровне участвует несколько других транспортеров, а также других ионообменных каналов (SLC2A9, OAT4). Установлено, что синдромы Леша – Нихена и лизиса опухоли, при которых сывороточный уровень МК превышает 10 мг/дл, вызывают повреждение почек посредством отложения уратов в канальцах [15, 26, 27]. Отложение кристаллов в канальцах упоминалось как начальная фаза транслокации кристаллов урата в интерстиций и мозговое вещество почки. Этим механизмом, приводящим к атрофии канальцев и дегенерации сосудов, ранее объяснялось повреждение почек у больных подагрой. Однако в настоящее время

с уменьшением частоты и тяжести микрокристаллической нефропатии данный диагноз рассматривается только для конкретных подгрупп – со свинцовой интоксикацией или генетическими изменениями, приводящими к увеличению продукции уратов [26].

В дальнейшем было показано, что растворенные ураты обладают клинически значимым провоспалительным потенциалом *in vitro* и могут опосредовать воспаление в почках [28–31]. В экспериментах на животных продемонстрировано, что индукция гиперурикемии приводит к изменению почечной гемодинамики, гломерулярной гипертрофии, повышению артериального давления [32, 33]. L.G. Sanchez-Lozada и соавт. индуцировали гиперурикемию за счет включения в рацион крыс большого количества фруктозы [34]. Данную популяцию сравнивали с животными, получавшими нормальное питание, нормальное питание плюс фебуксостат и, наконец, как обогащенный фруктозой рацион, так и фебуксостат. Длительность наблюдения составила восемь недель. В течение первых четырех недель фебуксостат не назначался. Помимо гиперурикемии фруктоза приводила к повышению артериального давления, уровня тиреоглобулина и инсулина. Указанные изменения редуцировали после назначения фебуксостата параллельно со снижением уровня МК. Кроме того, на фоне его приема значительно уменьшилось давление в почечных клубочках, восстановились просвет почечных сосудов и афферентная артериолярная зона. Аналогичные результаты получены М. Mazzali и соавт., а также Т. Nakagawa и соавт. В их работах в качестве препаратов, предотвращавших развитие уратиндуцированной гипертензии и клубочковой гипертрофии, значились аллопуринол, бензбромарон и лозартан (единственный специфический антагонист рецепторов ангиотензина 2, обладающий урикозурическим эффектом). Эналаприл положительного воздействия практически не оказывал [32, 33]. М.К. Inoue и соавт. установили, что у мышей с нефропатией, ассоци-

ированной с иммуноглобулином А, применение фебуксостата оказывало мощное противовоспалительное действие, что клинически проявлялось подавлением гломерулярного склероза и снижением уровня креатинина [35]. Таким образом, развитие урат-индуцированной артериолопатии приводит к гломерулярной гипоксии и неэффективности механизмов ауторегуляции, что еще больше повреждает клубочки почек. Эти изменения также являются результатом специфических механизмов – стимуляции NADPH-оксидаз из-за митохондриальной дисфункции [36], выработки активных форм кислорода [37], активации ренин-ангиотензиновой системы и пролиферации гладкомышечных клеток [38], индукции провоспалительных цитокинов [39]. Так, в эксперименте повышение уровня МК в сыровотке крови ассоциировалось с утяжелением цисплатин-индуцированного острого повреждения почек, прогрессированием повреждения почек при уже имеющейся ХБП, стимуляцией продукции моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, одного из важнейших цитокинов, вызывающих миграцию лейкоцитов в зону воспаления и, как следствие, развитие тубулоинтерстициального фиброза [29, 31, 39].

Согласно результатам исследований последних лет, интермиттирующая урикозурия при гиперурикемии может воздействовать на тубулярный аппарат почек, а также способствовать повреждению, связанному с фенотипической трансформацией клеток почечных канальцев [40]. Процесс трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные считается одним из первых проявлений фиброза почек [41].

Регресс нефропатии различного генеза (посттравматической нефрэктомии, циклоспориновой и диабетической нефропатии) при коррекции урикемии у животных моделей способствовал инициации клинических исследований [31, 42–44].

Результаты популяционных исследований также подтверждают роль гиперурикемии в качестве независимого предиктора разви-

тия ХБП. R.P. Obermaier и соавт. проспективно проанализировали данные 21 475 здоровых добровольцев [45]. Связь между уровнем МК и снижением функции почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) изучалась в среднем за семилетний период. Сывороточный уровень МК от 7,0 до 8,9 мг/дл соответствовал двукратному риску развития ХБП третьей стадии и более (ОШ 1,74 (95% ДИ 1,45–2,09)), МК > 9,0 мг/дл – трехкратному (ОШ 3,12 (95% ДИ 2,29–4,25)). Тенденция к возрастанию риска сохранялась после поправки на исходный уровень СКФ, пол, возраст, прием гипотензивных препаратов и наличие метаболического синдрома (окружность талии, холестерин липопротеинов высокой плотности, глюкоза в крови, триглицериды и артериальное давление). Данная закономерность наблюдалась как при нормальных значениях артериального давления, так и при пограничных или высоких. В исследовании S. De Cosmo и соавт. с участием 13 964 больных сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², но в отсутствие альбуминурии за четыре года наблюдения риск снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² достоверно возрастал уже со второго квинтиля сывороточного уровня МК, а аналогичной прогрессии ХБП при рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² – начиная с четвертого [46]. С развитием альбуминурии также ассоциировался уровень МК в верхнем квинтиле. В японской когорте, включавшей 41 632 человека в возрасте 45,4 года, с риском развития ХБП (независимо от исходной СКФ) коррелировал более высокий уровень МК. Длительность наблюдения была аналогичной – в течение четырех лет [47]. Недавний ретроспективный анализ британской когорты – 68 897 пациентов с подагрой по сравнению с 554 964 больными из группы контроля – свидетельствовал почти о двукратном увеличении у первых суммарной вероятности прогрессирования ХБП в течение года [48]. В отношении индукции ХБП клиническое значение уратов более выражено, чем в отношении функции почек. Так, анализ национальных

баз Швеции, включивших данные 832 258 человек, 19 497 из которых впервые был поставлен диагноз «подагра», 194 947 – выбраны в качестве контроля, показал, что из четырех причин, обуславливавших большую смертность среди пациентов с подагрой, лидирует патология почек. К трем другим отнесены сердечно-сосудистые заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта и инфекции [49]. В другом исследовании ОР смерти пациентов с подагрой и ХБП (n = 4654) по отношению к больным подагрой без ХБП (n = 8286) составил 1,65 (95% ДИ 1,01–2,71) в возрастной группе старше 55 лет и 1,50 (95% ДИ 1,37–1,65) – моложе 55 лет [50].

Одна из первых заслуживающих внимания работ, подтвердившая положительное прогностическое влияние уратснижающих препаратов при ХБП, – исследование M. Goicoechea и соавт. [51]. На протяжении 24 месяцев ученые наблюдали за пациентами с ХБП третьей стадии и гиперурикемией, принимавших (n = 57) и не принимавших аллопуринол (n = 56). У первых исходная рСКФ в среднем составляла 40,6 ± 11,3 мл/мин/1,73 м², у вторых – 39,5 ± 12,4 мл/мин/1,73 м², уровень МК в сыворотке крови – 7,9 ± 2,1 и 7,3 ± 1,6 мг/дл соответственно. Прием аллопуринола предопределил небольшое, хотя и недостоверное, увеличение рСКФ (примерно на 1 мл/мин/1,73 м²). В отсутствие терапии прогрессирование ХБП продолжалось – рСКФ снизилась более чем на 3 мл/мин/1,73 м² (p = 0,018). Аллопуринол также способствовал уменьшению риска сердечно-сосудистых событий и госпитализаций, сывороточного уровня С-реактивного белка.

По мере проведения аналогичных исследований появились данные метаанализов. Однако они оказались неоднозначными. Результаты метаанализа 2013 г., включавшего восемь исследований, 476 участников [52], позволили констатировать, что терапия аллопуринолом не привела к снижению СКФ, не повлияла на уровень креатинина в сыворотке крови и развитие протеинурии. В 2015 г. T. Kanji и соавт. опубликовали более объемный анализ,

в котором было продемонстрировано, что назначение аллопуринола способствовало замедлению снижения СКФ (разница с не получавшими препарат составила 3,2 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 0,16–6,2; p = 0,039)), повышению уровня креатинина сыворотки, систолического и диастолического давления [53], но при исключении из анализа исследований, в которых СКФ определялась расчетным методом, различия не были статистически значимыми. В ряде случаев достигнутый результат мог быть скромным из-за недостаточного снижения уровня МК в сыворотке крови.

К этому времени стали появляться аналогичные данные в отношении другого уратснижающего препарата, фебуксостата, селективного ингибитора ксантиноксидазы. В отличие от аллопуринола он более эффективно корректирует уровень МК в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек [54–56], и может применяться у пациентов с легкой и умеренной ХБП без корректировки дозы [57]. В двойном слепом рандомизированном шестимесячном исследовании у пациентов с умеренным и выраженным снижением СКФ (ХБП третьей и четвертой стадии), а также асимптоматической гиперурикемией назначение фебуксостата 40 мг/сут по сравнению с плацебо привело почти к двукратному снижению уровня МК в сыворотке крови и позволило достичь существенных различий в динамике СКФ [58]. Разница между группами через шесть месяцев составила 6,5 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 0,08–12,81; p = 0,05). Из 45 пациентов группы фебуксостата у 17 (38%) СКФ снизилась на 10% относительно исходных значений. В группе плацебо (n = 48) таковых было 26 (p < 0,004).

Аналогичные результаты получены K. Такака и соавт. Так, 12-недельная терапия фебуксостатом ассоциировалась с достоверным уменьшением маркеров почечной дисфункции (печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты, альбумина и бета-2-микроглобулина) [59]. В контрольной группе указанные параметры не изменились.



Помимо небольших проспективных наблюдений проводились крупные многолетние когортные исследования, в которых продемонстрирован потенциал уратснижающей терапии в отношении развития ХБП. В ретроспективном когортном исследовании (база данных CPRD) сравнивали вероятность развития ХБП третьей стадии (первичная конечная точка) у лиц с и без подагры – по 41 446 в каждой группе [60]. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и периоду наблюдения (максимум десять лет). При наличии подагры ОР достижения конечной точки был выше почти в 1,8 раза. На фоне уратснижающей терапии таковой не отличался от группы контроля.

Важно, что улучшение почечной функции, достигнутое при приеме фебуксостата, сохраняется в течение длительного периода времени. А. Whelton и соавт. в ходе четырех лет наблюдения установили, что фебуксостат замедлял снижение СКФ до сопоставимой с нормальной возрастной динамикой [61]. В первые два года ожидаемое уменьшение СКФ при применении препарата у пациентов с гиперурикемией было ниже, чем у лиц с нормальными значениями МК в сыворотке крови. При наличии гиперурикемии и в отсутствие терапии СКФ снижалась в два раза быстрее.

В исследовании S.H. Kim и соавт. в течение года оценивалась динамика СКФ у больных подагрой с ХБП, получавших фебуксостат в дозе

40–80 мг/сут. Из 370 пациентов 280 – с ХБП первой – третьей стадии, 63 – с ХБП четвертой и пятой стадии, 27 – на диализе. Длительность наблюдения – 12 месяцев [62]. Снижение уровня МК в сыворотке крови было значимым во всех группах, так же как отсутствие значимой отрицательной динамики. При этом частота развития нежелательных явлений была минимальной, в том числе у пациентов с ХБП четвертой и пятой стадиями, находившихся на диализе. Интерес также представляют работы, в которых сравнивалась эффективность уратснижающих препаратов у больных ХБП и гиперурикемией при разных стадиях ХБП. В исследовании X. Liu и соавт. из 208 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с ХБП третьей – пятой стадии (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) до старта заместительной почечной терапии 112 получали фебуксостат в начальной дозе 40 мг/сут, в дальнейшем со снижением до 20 мг/сут при достижении целевого уровня МК (< 360 мкмоль/л), 96 – аллопуринол в дозе 100 мг/сут [63]. Длительность терапии составила шесть месяцев. Сравнивалась вероятность достижения целевого уровня МК (< 360 мкмоль/л) в целом и при разных стадиях ХБП, а также изменение рСКФ и протеинурии. Достигших целевого уровня МК в группе фебуксостата было больше, чем в группе аллопуринола, – 96,4 против 37,5% (p < 0,001). Динамика рСКФ также была в пользу фебуксостата. Кроме

того, его прием ассоциировался с небольшим увеличением рСКФ. На фоне аллопуринола ХБП продолжала прогрессировать (p < 0,05). Снижение уровня МК в сыворотке крови привело к уменьшению протеинурии.

Аналогичные результаты получены в одном из самых длительных сравнительных исследований указанных препаратов [64]. В нем участвовал 141 пациент с ХБП третьей стадии и гиперурикемией (МК > 7,0 мг/дл у мужчин и > 5,7 мг/дл у женщин). 30 пациентов получали фебуксостат в дозе 40 мг/сут, 40 – аллопуринол в дозе 100 мг/сут. 71 человек не принимал уратснижающих препаратов. Продолжительность наблюдения – в среднем более 55 месяцев. Период времени без прогрессирования ХБП был максимальным у принимавших фебуксостат. По мнению авторов исследования, фебуксостат – лучший вариант для лечения гиперурикемии у пациентов с ХБП.

Помимо значимой разницы в снижении уровня МК в сыворотке крови фебуксостат при умеренной или тяжелой ХБП и сердечно-сосудистых заболеваниях или хронической сердечной недостаточности реже ассоциировался с серьезными сердечно-сосудистыми событиями [65]. Исходя из вышесказанного, можно констатировать, что применение уратснижающих препаратов у пациентов с гиперурикемией при ХБП способно замедлить прогрессирование последней. ☼

Литература

- Loeb J.N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate // *Arthritis Rheum.* 1972. Vol. 15. № 2. P. 189–192.
- Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. Vol. 26. № 2. P. 186–191.
- Bursill D., Taylor W.J., Terkeltaub R. et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. № 11. P. 1592–1600.
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 10. P. 3136–3141.
- Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74. № 4. P. 661–667.
- Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2016 // *Arthritis Rheum.* 2019. Vol. 71. № 6. P. 991–999.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014. Т. 10. № 2. С. 153–159.
- Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91. № 5. С. 120–128.
- Yü T., Gutman A.B. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors // *Ann. Intern. Med.* 1967. Vol. 67. № 6. P. 1133–1148.

10. Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., McNamara P.M. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study // *Am. J. Med.* 1967. Vol. 42. № 1. P. 27–37.
11. Grases F., Costa-Bauza A., Prieto R.M. Renal lithiasis and nutrition // *Nutr. J.* 2006. Vol. 5. ID 23.
12. Kamel K.S., Cheema-Dhadli S., Halperin M.L. Studies on the pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. № 3. P. 988–994.
13. Sakhaee K., Adams-Huet B., Moe O.W., Pak C.Y. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 3. P. 971–979.
14. Alvarez-Nemegyei J., Medina-Escobedo M., Villanueva-Jorge S., Vazquez-Mellado J. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32. № 11. P. 2189–2191.
15. Cameron M.A., Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis // *Urol. Clin. North Am.* 2007. Vol. 34. № 3. P. 335–346.
16. Mehta T.H., Goldfarb D.S. Uric acid stones and hyperuricosuria // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2012. Vol. 19. № 6. P. 413–418.
17. Kramer H.J., Choi H.K., Atkinson K. et al. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. № 3. P. 1022–1026.
18. Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and Hyperuricemia, 1976. P. 233–252.
19. Talbott J.H., Terplan K.L. The kidney in gout // *Medicine (Baltimore)*. 1960. Vol. 39. P. 405–467.
20. Mayne J.G. Pathological study of the renal lesions found in 27 patients with gout // *Ann. Rheum. Dis.* 1965. Vol. 15. P. 61–62.
21. Barlow K.A., Berlin L.J. Renal disease in primary gout // *Q. J. Med.* 1968. Vol. 37. № 145. P. 79–96.
22. Talbott J.H., Yu T.F. Gout and Uric Acid Metabolism, 1976.
23. Елисеев М.С., Денисов И.С., Маркелова Е.И. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 5. С. 10–19.
24. Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 33. № 2. P. 225–234.
25. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A. et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels // *Nature*. 2002. Vol. 417. № 6887. P. 447–452.
26. Cameron J.S. Uric acid and renal disease // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2006. Vol. 25. № 9–11. P. 1055–1064.
27. Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.A. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology // *Pediatr. Nephrol.* 1993. Vol. 7. № 1. P. 105–118.
28. Cirillo P., Gersch M.S., Mu W. et al. Ketoheokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. № 3. P. 545–553.
29. Roncal C.A., Mu W., Croker B. et al. Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007. Vol. 292. № 1. P. F116–122.
30. Barberi S., Menè P. Role of uric acid in hypertension and in the progression of chronic renal disease // *G. Ital. Nefrol.* 2006. Vol. 23. № 1. P. 4–11.
31. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 12. P. 2888–2897.
32. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. № 5. P. 1101–1106.
33. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H. et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat // *Am. J. Nephrol.* 2003. Vol. 23. № 1. P. 2–7.
34. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Bautista-Garcia P. et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2008. Vol. 294. № 4. P. 710–718.
35. Inoue M.K., Yamamotoya T., Nakatsu Y. et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses the progression of IgA nephropathy, possibly via its anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in the gddY mouse model // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. № 12. Pii. E3967.
36. Sánchez-Lozada L.G., Lanaspa M.A., Cristóbal-García M. et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron. Exp. Nephrol.* 2012. Vol. 121. № 3–4. P. e71–78.
37. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R.J. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. Vol. 293. № 2. P. C584–596.
38. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // *J. Hypertens.* 2008. Vol. 26. № 2. P. 269–275.
39. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. № 6. P. 1287–1293.
40. Ryu E.S., Kim M.J., Shin H.S. et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2013. Vol. 304. № 5. P. F471–480.
41. Zeisberg M., Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2004. Vol. 82. № 3. P. 175–181.
42. Mazali F.C., Johnson R.J., Mazzali M. Use of uric acid-lowering agents limits experimental cyclosporine nephropathy // *Nephron. Exp. Nephrol.* 2012. Vol. 120. № 1. P. e12–19.
43. Mazzali M., Kim Y.G., Suga S. et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy // *Transplantation*. 2001. Vol. 71. № 7. P. 900–905.
44. Kosugi T., Nakayama T., Heinig M. et al. Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009. Vol. 297. № 2. P. F481–488.
45. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 12. P. 2407–2413.
46. De Cosmo S., Viazzi F., Pacilli A. et al. Serum uric acid and risk of CKD in type 2 diabetes // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 10. № 11. P. 1921–1929.



47. Toyama T., Furuichi K., Shimizu M. et al. Relationship between serum uric acid levels and chronic kidney disease in a Japanese cohort with normal or mildly reduced kidney function // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 9. P. e0137449.
48. Stack A.G., Johnson M.E., Blak B. et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study // BMJ Open. 2019. Vol. 9. № 8. P. e031550.
49. Vargas-Santos A.B., Neogi T., da Rocha Castellar-Pinheiro G. et al. Cause-specific mortality in gout: novel findings of elevated risk of non-cardiovascular related deaths // Arthritis Rheum. 2019. Vol. 71. № 11. P. 1935–1942.
50. Jaffe D.H., Klein A.B., Benis A. et al. Incident gout and chronic kidney disease: healthcare utilization and survival // BMC Rheumatol. 2019. Vol. 3. ID 11.
51. Goicoechea M., de Vinuesa S.G., Verdalles U. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. № 8. P. 1388–1393.
52. Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S. et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2014. Vol. 29. № 2. P. 406–413.
53. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and metaanalysis // BMC Nephrol. 2015. Vol. 16. ID 58.
54. Eichteld I.A., Durme C., Falzon L. et al. Treatment of gout patients with impairment of renal function: a systematic literature review // J. Rheum. Suppl. 2014. Vol. 92. P. 48–54.
55. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 23. P. 2450–2461.
56. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
57. Swan S., Khosravan R., Mauer M.D. et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. Suppl. 9. P. 529.
58. Sircar D., Chatterjee S., Waikhom R. et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Am. J. Kidney Dis. 2015. Vol. 66. № 6. P. 945–950.
59. Tanaka K., Nakayama M., Kanno M. et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial // Clin. Exp. Nephrol. 2015. Vol. 19. № 6. P. 1044–1053.
60. Roughley M., Sultan A.A., Clarson L. et al. Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study // Arthritis Res. Ther. 2018. Vol. 20. № 1. P. 243.
61. Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study // Postgrad. Med. 2013. Vol. 125. № 1. P. 106–114.
62. Kim S.H., Lee S.Y., Kim J.M., Son C.N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis // Korean J. Intern. Med. 2019.
63. Liu X., Wang H., Ma R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3–5 // Clin. Exp. Nephrol. 2019. Vol. 23. № 3. P. 362–370.
64. Lee J.W., Lee K.N. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease // Int. Urol. Nephrol. 2019. Vol. 51. № 3. P. 467–473.
65. Foody J., Turpin R.S., Tidwell B.A. et al. Major cardiovascular events in patients with gout and associated cardiovascular disease or heart failure and chronic kidney disease initiating a xanthine oxidase inhibitor // Am. Health Drug Benefits. 2017. Vol. 10. № 8. P. 393–401.

Hyperuricemia as the Factor of Kidney Damage and the Target of Therapy

M.S. Yeliseyev, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

The development and progression of chronic kidney disease may be due to hyperuricemia, both asymptomatic and gouty. Among possible mechanisms can be the activation of the renin-angiotensin system, mitochondrial dysfunction, proliferation of smooth muscle cells, the induction of proinflammatory cytokine synthesis and development of chronic inflammation, phenotypic transformation of renal tubule cells.

Timely administration of xanthine oxidase inhibitors, in particular febuxostat, to patients with gout and asymptomatic hyperuricemia can significantly slow the progression of chronic kidney disease.

Key words: uric acid, hyperuricemia, gout, allopurinol, febuxostat

Эффективность и безопасность сарилумаба у больных ревматоидным артритом

Г.В. Лукина, д.м.н., проф.^{1,2}, Н.В. Муравьева, к.м.н.¹, Б.С. Белов, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Галина Викторовна Лукина, gvl3@yandex.ru

Для цитирования: Лукина Г.В., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Эффективность и безопасность сарилумаба у больных ревматоидным артритом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 36–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-36-43

Перспективным направлением в терапии ревматоидного артрита является использование моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6.

В статье представлены данные исследований эффективности и безопасности сарилумаба при ревматоидном артрите. Рассмотрены основные факторы, которые необходимо учитывать при назначении препаратов этой группы таким больным.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 6, сарилумаб

Введение

Согласно современным представлениям, центральное место в развитии хронического воспаления при ревматоидном артрите (РА) занимают провоспалительные цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкины (ИЛ) 6, 1, 17. Подавление их активности, синтеза или внутриклеточной сигнализации рассматривается как перспективное направление в лечении РА [1, 2]. Наиболее привлекательной терапевтической мишенью является ИЛ-6. Это один из основных цитокинов, сывороточный уровень которого

коррелирует с активностью ревматоидного артрита [3].

Интерлейкин 6 характеризуется широким спектром системной и локальной активности. Он воздействует на разные типы клеток. Данные относительно его биологических эффектов представлены в ряде обзоров [1, 2, 4–6].

Первый ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб был внедрен в клиническую практику в 2010 г. Препарат представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (мАТ), которые, связываясь с мембраносвязанными и растворимыми ИЛ-6-рецепторами, ингибируют

оба сигнальных пути ИЛ-6-зависимой клеточной активации [4]. Данные российских и международных исследований свидетельствуют о быстром и стойком эффекте тоцилизумаба при РА, улучшении на его фоне качества жизни пациентов, замедлении прогрессирования деструкции суставов, положительной динамике ультразвуковых признаков суставного воспаления, а также о приемлемой безопасности препарата [1, 2]. Кроме того, в ходе их проведения были установлены иммуногенетические предикторы ответа на терапию. Полученные результаты стали предпосылкой для разработки других типов мАТ, ингибирующих эффекты ИЛ-6, таких как сарилумаб, сирукумаб, клазакизумаб, олокизумаб.

В настоящем обзоре будут рассмотрены эффективность и безопасность сарилумаба (препарат Кевзара, компания «Санofi»). Сарилумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к рецепторам ИЛ-6. Препарат с высокой степенью аффинности связы-



вается с мембраносвязанными и растворимыми рецепторами ИЛ-6, дозозависимым образом блокируя оба пути сигнализации ИЛ-6, без активации комплемент-зависимой или антитело-зависимой клеточной цитотоксичности [7].

Эффективность

В доклинических исследованиях установлено, что сарилумаб активно снижает острофазовые показатели, в том числе уровень С-реактивного белка (СРБ/CRP), и в целом хорошо переносится больными РА [8].

Первым крупным клиническим исследованием сарилумаба было двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование MOBILITY (The Monoclonal antiBody to IL-6Rp In RA: a pivotal Trial with X-raY). Оно состояло из двух этапов. Задача этапа А (фазы II) [8] – изучить эффективность разных доз и режимов введения препарата. Продолжительность исследования составила 22 недели: четыре недели – скрининг, 12 недель – лечение, шесть недель – наблюдение. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет, активный РА длительностью не менее трех месяцев (число припухших суставов (ЧПС) ≥ 6 , число болезненных суставов (ЧБС) ≥ 8 , СРБ ≥ 1 мг/дл), несмотря на лечение метотрексатом, стабильная доза метотрексата (10–25 мг/нед) в течение шести недель и более до скрининга. Больные ($n = 306$) были рандомизированы на шесть групп. Первая группа получала сарилумаб в дозе 100 мг каждые две недели (200 мг в месяц), вторая – 150 мг каждые две недели (300 мг в месяц), третья – 100 мг еженедельно (400 мг в месяц), четвертая – 200 мг каждые две недели (400 мг в месяц), пятая группа – 150 мг еженедельно (600 мг в месяц). Препарат вводили подкожно. Шестая группа принимала плацебо.

Все пациенты также получали метотрексат в дозе 10–25 мг/нед. Первичной конечной точкой выбрано улучшение на 20% и более по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) на 12-й неделе терапии. Вторичными конечными точками были достижение ACR 50 и 70, динамика активности заболевания по основным параметрам ACR, индекса активности РА с учетом уровня СРБ (Disease Activity Score 28 – DAS 28 – CRP). Согласно полученным данным, в группе с самой высокой дозой сарилумаба (150 мг/нед, 600 мг/мес) 72% больных достигли ACR 20. В группе плацебо таковых было 46% ($p = 0,004$). Достоверное улучшение по сравнению с группой плацебо отмечено у 67% получавших сарилумаб в дозе 150 мг каждые две недели ($p = 0,03$), у 65% – в дозе 200 мг каждые две недели ($p = 0,04$). Больные, принимавшие 300 мг/мес и более, значимо чаще, чем пациенты группы плацебо, отвечали на терапию по критериям ACR 50 и 70. Аналогичные результаты получены в отношении уменьшения индекса активности РА, процента больных, достигших ремиссии, а также динамики снижения уровня СРБ. Вместе с тем самая низкая доза препарата (200 мг/мес) была неэффективной по всем параметрам. Эффективность сарилумаба не зависела от пола, расы, возраста, региона проживания, веса, индекса массы тела больных, курения, длительности РА, позитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, исходного уровня СРБ, количества базисных препаратов, применения генно-инженерных биологических препаратов. На основании результатов проведенного исследования более эффективными и удобными для применения были признаны дозы 150 и 200 мг каждые две недели. В дальнейшем они бы-

ли оценены в исследовании фазы III.

На этапе В (фазе III) рандомизированного клинического плацебо-контролируемого исследования MOBILITY приняли участие 1197 больных из 199 исследовательских центров 36 стран, в том числе России [9]. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 на три группы: плацебо, сарилумаб 150 или 200 мг каждые две недели. Все участники получали метотрексат в дозе 10–25 мг/нед. Продолжительность исследования составила 62 недели: четыре недели – скрининг, 52 недели – лечение, шесть недель – наблюдение. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет, активный РА продолжительностью не менее трех месяцев (ЧПС ≥ 6 , ЧБС ≥ 8 , уровень СРБ $\geq 0,6$ мг/дл), несмотря на лечение метотрексатом, стабильная доза метотрексата (10–25 мг/нед) в течение 12 недель и более до скрининга, наличие как минимум одной костной эрозии или позитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Первичные конечные точки эффективности терапии: улучшение на 20% и более по критериям ACR на 24-й неделе, динамика индекса оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI) на 16-й неделе и рентгенологических изменений (модифицированный индекс Шарпа) на 52-й неделе терапии. Вторичными конечными точками были ответ на терапию по критериям ACR 70, сохранявшийся шесть месяцев и более, динамика активности заболевания по основным параметрам критериев ACR, индекса DAS 28 – CRP, клинического индекса активности болезни (Clinical Disease Activity Index – CDAI). Начиная с 16-й недели пациентам, не достигшим улучшения на 20% и более по ЧПС и ЧБС в двух последовательных оценках, была предложена терапия сарилумабом в дозе 200 мг

Ревматология

каждые две недели. Согласно полученным данным, у получавших препарат в отличие принимавших плацебо зафиксировано статистически значимое улучшение по всем первичным конечным точкам ($p < 0,0001$ для всех оцениваемых параметров). Следует подчеркнуть, что в группах сарилумаба ответ по критериям ACR 20 и положительная динамика HAQ-DI сохранялись в течение всего периода исследования. Замедление рентгенологического прогрессирования (динамика образования эрозий и сужения суставной щели) было очевидным уже на 24-й неделе терапии. Кроме того, 13–15% больных, получавших сарилумаб, достигали ACR 70 менее чем за 24 недели, а также значимо чаще – ремиссии и низкой активности заболевания по DAS 28 – CRP и CDAI ($p < 0,0001$).

По завершении рандомизированного клинического плацебо-контролируемого исследования MOBILITY фазы III пациенты имели возможность продолжать терапию сарилумабом в дозе 200 мг каждые две недели. Данное исследование получило название EXTEND. Его целью была оценка долгосрочной эффективности [10, 11]. При выявлении нежелательных реакций (нейтропении, повышения уровня аланинаминотрансферазы) дозу препарата уменьшали до 150 мг. Установлено, что двухлетний и пятилетний профиль эффективности сарилумаба соответствовал ранее полученным данным. При этом стойкое клиническое улучшение по DAS 28 – CRP, CDAI, HAQ-DI сохранялось даже при снижении дозы. Лучшие результаты рентгенологического исследования отмечены у начавших лечение сарилумабом 200 мг каждые две недели, чем у получавших исходно плацебо/сарилумаб 150 мг и переведенных в дальнейшем на сарилумаб 200 мг. Это свидетельствует о необходимости раннего активного лечения РА.

Данные об эффективности сарилумаба, полученные в российской популяции ($n = 151$), сопоставимы с результатами исследования MOBILITY. Единственный нюанс – несмотря на замедление рентгенологического прогрессирования в группах сарилумаба по сравнению с группой плацебо, различия не достигли статистической значимости [7]. Это может объясняться малой выборкой пациентов.

Y. Tanaka и соавт. провели исследование KAKENASI фазы III в японской популяции больных РА [12]. KAKENASI – рандомизированное 52-недельное исследование в параллельных группах с 24-недельным двойным слепым плацебоконтролируемым периодом и последующим 28-недельным однократным неконтролируемым пролонгированным периодом. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:2:1:1 на следующие группы терапии: сарилумаб 150 мг каждые две недели, сарилумаб 200 мг каждые две недели, плацебо каждые две недели с переходом на 24-й неделе на сарилумаб 150 мг каждые две недели и плацебо каждые две недели с переходом на 24-й неделе на сарилумаб 200 мг каждые две недели. Результаты исследований KAKENASI и MOBILITY оказались сопоставимыми. Кроме того, через 12 недель терапии лучший контроль активности РА по ACR 50, ACR 70, DAS 28 – CRP $< 2,6$, CDAI $\leq 2,8$ отмечен у получавших сарилумаб в дозе 200 мг каждые две недели по сравнению с принимавшими его в дозе 150 мг каждые две недели. По мнению исследователей, эти результаты позволяют предположить, что сарилумаб в дозе 150 мг может быть достаточно эффективным, однако для более раннего достижения ремиссии может потребоваться доза 200 мг, что важно для прогноза РА.

В рандомизированное клиническое плацебоконтролируемое исследование TARGET фазы III были включены 546 пациентов

из 199 исследовательских центров 36 стран [13]. Больные были распределены на группы в соотношении 1:1:1. Первая группа получала сарилумаб в дозе 150 мг каждые две недели, вторая – в дозе 200 мг каждые две недели, третья – плацебо в сочетании с традиционными базисными препаратами. Продолжительность исследования составила 34 недели: четыре недели – скрининг, 24 недели – лечение, шесть недель – наблюдение. Критериями включения в исследования были возраст 18 лет и старше, активный РА продолжительностью не менее шести месяцев (ЧПС ≥ 6 , ЧБС ≥ 8 , уровень СРБ ≥ 8 мг/л), резистентность/непереносимость не менее одного препарата из группы ингибиторов ФНО-альфа, длительность базисной терапии (метотрексат, или лефлуномид, или сульфасалазин, или гидроксихлорохин, или их комбинация, за исключением комбинации метотрексата и лефлуномида) – 12 недель, стабильная доза базисного препарата в течение шести недель и более до скрининга. В качестве первичных конечных точек эффективности выбраны улучшение на 20% и более по критериям ACR на 24-й неделе терапии и динамика HAQ-DI на 12-й неделе. Вторичными конечными точками были ответ на лечение по критериям ACR 50 и 70, DAS 28 – CRP. Начиная с 12-й недели пациентам, не достигшим улучшения на 20% и более, была предложена терапия сарилумабом в дозе 200 мг каждые две недели. Согласно полученным данным, обе дозы препарата в отличие от плацебо обеспечивали статистически значимое улучшение по ACR 20 (отмечалось уже через восемь недель и сохранялось на протяжении 24 недель) и положительную динамику HAQ-DI (уже с четвертой недели лечения). Кроме того, получавшие сарилумаб достоверно чаще достигали ACR 50 и 70, DAS 28 – CRP.



Таким образом, результаты исследования TARGET согласуются с ранее полученными данными [9]. Доза 200 мг сарилумаба эффективнее дозы 150 мг [10–12].

В рандомизированном клиническом плацебоконтролируемом исследовании MONARCH фазы III сравнивалась эффективность монотерапии сарилумабом и адалимумабом [14]. Больные ($n = 369$) были рандомизированы в соотношении 1:1 на группу сарилумаба 200 мг каждые две недели плюс плацебо и группу адалимумаба 40 мг каждые две недели плюс плацебо. Продолжительность исследования составила 24 недели. Критериями включения в исследование были возраст 18 лет и старше, активный РА продолжительностью не менее трех месяцев (ЧПС ≥ 6 , ЧБС ≥ 8 , уровень СРБ ≥ 8 мг/л или скорость оседания эритроцитов (СОЭ/ESR) ≥ 28 мм/ч и DAS 28 – ESR $> 5,1$), резистентность к метотрексату или его непереносимость в адекватной дозе в течение 12 недель и более, отсутствие в анамнезе терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Первичной конечной точкой для оценки эффективности терапии была выбрана динамика DAS 28 – ESR на 24-й неделе. В качестве вторичных конечных точек – DAS 28 – ESR $< 2,6$, эффект по ACR 20, 50 и 70, динамика HAQ-DI. С 16-й недели пациентам, не достигшим улучшения на 20% и более по ЧПС и ЧБС, была увеличена доза плацебо в группе сарилумаба и частота введения адалимумаба. Последний вводили каждую неделю. У получавших сарилумаб динамика DAS 28 – ESR была достоверно лучше, чем у лечившихся адалимумабом ($p < 0,0001$). Кроме того, группа сарилумаба превосходила группу адалимумаба в достижении всех вторичных конечных точек. Различия между ними были статистически значимыми. Следует подчеркнуть, что преимущество сарилумаба

над адалимумабом наблюдалось уже на 12-й неделе ($p < 0,0001$). Более того, повышение частоты введения адалимумаба не привело к нивелированию ранее достигнутых результатов.

Необходимо отметить, что у получавших сарилумаб улучшение по CDAI было статистически значимым по сравнению с принимавшими плацебо. Это свидетельствует о том, что эффект сарилумаба при РА обусловлен не только ингибированием синтеза острофазовых белков [7, 9–14].

В связи с этим особый интерес представляют результаты исследования V. Strand и соавт. [15, 16], которые оценивали динамику показателей, отражающих мнение больных об исходах заболевания (patient-reported outcomes). Речь, в частности, идет об общей оценке активности болезни, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале, HAQ-DI, оценке качества жизни по SF-36, функциональной оценке терапии хронических болезней по FACIT-F, производительности труда при ревматоидном артрите по WPS-RA, влиянии болезни по RAID. Установлено, что терапия сарилумабом в отличие от плацебо статистически значимо приводила к уменьшению утренней скованности, боли, усталости, улучшению общего состояния здоровья, физической активности, уменьшала влияние РА на производительность труда, участие в семейных, социальных/развлекательных мероприятиях, а следовательно, повышала качество жизни больных. Эти эффекты отмечались уже со второй недели лечения и сохранялись в течение 52 недель. По мнению исследователей, полученные данные свидетельствуют о долгосрочных преимуществах сарилумаба.

Безопасность

В 12-недельном исследовании MOBILITY (этап А) продемонстрировано, что независимо

от дозы сарилумаба нежелательные явления встречались в 43–72% случаев. В группе плацебо таковых было 47%. Наиболее частыми ($\geq 5\%$ пациентов) были нетяжелые инфекции (инфекции верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы), нейтропения, транзиторное повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы и липидов, легкие и умеренные реакции в месте инъекций.

Прекратили лечение 24 пациента, применявших сарилумаб, 13 из них получали его в дозе 100 мг/нед. Поэтому данный режим приема не был зарегистрирован. Основными причинами прекращения лечения были развитие нейтропении и инфекции (одна мочевого тракта, вызванная *Escherichia coli*, одна инфекция, связанная с *Herpes zoster*). При этом четкой связи между снижением количества нейтрофилов и частотой инфицирования не выявлено. Серьезных инфекций не отмечено [8].

Согласно результатам исследования MOBILITY (этап В), нежелательные реакции в группах сарилумаба регистрировались чаще, чем в группе плацебо [9]. При этом наиболее частыми в каждой группе были легкие и умеренные инфекции. Серьезные инфекции отмечены у 2,6, 4,0 и 2,3% получавших 150 или 200 мг сарилумаба или плацебо соответственно. Оппортунистические инфекции зарегистрированы у трех больных, принимавших препарат в дозе 150 мг (у всех *Herpes zoster*), у четырех – в дозе 200 мг (три случая *Herpes zoster*, один случай бронхита, обусловленного *Candida spp.*). Среди получавших плацебо выявлено два случая (у всех *Herpes zoster*). Развития туберкулеза не зафиксировано. В ходе исследования выявлено восемь пациентов с новообразованиями, главным образом кожи и молочной железы. О случаях лимфомы не сообщалось. Перфорация нижних отделов желудочно-кишечного тракта и ана-

Ревматология



филаксия не зарегистрированы. Наиболее частыми реакциями в месте инъекции были эритема, зуд и сыпь. В большинстве случаев они были легкой или умеренной степени.

Отмена терапии чаще происходила в группах сарилумаба, чем в группе плацебо. Таковая была связана с инфекциями, нейтропенией и повышением уровня трансаминаз. Связь между степенью выраженности нейтропении и частотой возникновения инфекций не обнаружена. Повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (чаще одна – три нормы), как правило, было бессимптомным и транзиторным. Более высокие уровни трансаминаз, по мнению исследователей, могли иметь альтернативные причины, в частности желчнокаменная болезнь. Повышение уровня липидов чаще отмечалось в группах сарилумаба. В ряде случаев это требовало назначения или коррекции дозы статинов.

Аналогичные данные в отношении безопасности сарилумаба получены в других исследованиях, в том числе долгосрочных [7, 10–13].

В исследовании MONARCH продемонстрирован сопоставимый профиль безопасности сарилумаба и адалимумаба [14]. Частота инфекций в разных группах терапии была одинаковой – 28,8 и 27,7% соответственно. По два пациента в каждой группе перенесли серьезную инфекцию – инфекционный бурсит и мастит в группе сарилумаба, бактериальный артрит и инфекция верхних дыхательных путей в группе адалимумаба. Наиболее распространенными нежелательными реакциями при лечении сарилумабом были нейтропения и эритема в месте инъекции, адалимумабом – случайная передозировка, головная боль и дислипидемия. Повышение уровня трансаминаз было сходным в обеих группах. Ни в одной из групп не зарегистрировано случаев перфорации желудочно-кишечного тракта, анафилаксии,

волчаночноподобного синдрома. При переключении с адалимумаба на сарилумаб профили безопасности в группах не различались, что указывает на возможность перевода больных с одного указанного препарата на другой без риска возникновения каких-либо осложнений [17].

В отношении профиля безопасности сарилумаба и тоцилизумаба также не выявлено клинически значимых различий, включая частоту и тип нежелательных реакций. Не обнаружено также связи между нейтропенией и увеличением частоты инфекций при терапии обоими препаратами [18].

Особый интерес представляют данные по долгосрочной (в течение семи лет) безопасности сарилумаба у 2887 пациентов, получавших его в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами, и у 471 больного – в виде монотерапии [19]. Наиболее частыми нежелательными реакциями как при комбинированной, так и при монотерапии были нейтропения, эритема в месте инъекции и инфекция верхних дыхательных путей. Самыми распространенными, приведшими к прекращению лечения, – нейтропения, повышение уровня аланинаминотрансферазы и локальная инфекция *Herpes zoster*. Наиболее частыми серьезными инфекциями на фоне комбинированной терапии признаны пневмония (44 (1,5%) пациента), целлюлит (23 (0,8%)) и рожа (9 (0,3%)). При проведении монотерапии серьезные инфекции встречались реже (7 (1,5%) случаев). Частота оппортунистических инфекций, включая *Herpes zoster* (локальные формы) и туберкулез, составила 0,9 и 0,7 на 100 пациенто-лет в группе комбинированной и монотерапии соответственно. С увеличением тяжести нейтропении нарастания инфицирования и возникновения серьезных инфекций не зафиксировано. Повышение уровня липидов

регистрировалось с частотой 6,1 и 2,2 на 100 пациенто-лет при комбинированном лечении и монотерапии соответственно. При этом частота сердечно-сосудистых и тромбоемболических осложнений была такой же, как в общей популяции пациентов с РА. Заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 0,7 и 0,6 на 100 пациенто-лет в группе комбинированной и монотерапии соответственно, что не отличалось от популяции пациентов с РА. Встречаемость гиперферментемии при лечении сарилумабом и тоцилизумабом оказалась сопоставимой. Повышение уровня аланинаминотрансферазы при комбинированной терапии сарилумабом и метотрексатом по сравнению с монотерапией сарилумабом, вероятно, отражает гепатотоксичные эффекты метотрексата.

Частота перфорации желудочно-кишечного тракта при применении сарилумаба оказалась ниже, чем при применении тоцилизумаба. Более того, большинство больных, перенесших таковую на фоне терапии сарилумабом, принимали также нестероидные противовоспалительные препараты и/или глюкокортикостероиды. Данные препараты являются известными факторами риска развития этого тяжелого осложнения у больных РА.

Примечательно, что по мере увеличения длительности приема сарилумаба частота возникновения кожных реакций в месте введения препарата заметно снижалась.

Анафилактических реакций не отмечено.

Однако в литературе описан единственный на сегодняшний день случай возникновения инфекции *Mycobacterium chelonae at the situ* у больной РА 62 лет на фоне пятилетней комбинированной терапии сарилумабом и глюкокортикостероидами в низких дозах. В месте введения сарилумаба развился язвенный процесс, не сопровождаю-



КЕВЗАРА®:

КОНТРОЛЬ
над суставными
и системными
проявлениями
ревматоидного
артрита¹⁻¹⁰

КЕВЗАРА® – полностью человеческое моноклональное антитело, ингибитор к рецептору ИЛ-6 второго поколения для:

- Био-наивных пациентов^{1,2}
- Пациентов с неадекватным или недостаточным ответом на ингибиторы ФНО- α ^{1,4}
- Пациентов с непереносимостью метотрексата^{1,3}

**Рекомендуемая
доза – 200 мг**
подкожно каждые 2 недели

**Доступны 2 дозы:
200 мг и 150 мг**
Доза 150 мг – для коррекции
нежелательных реакций*

**Возможность хранения
до 2 недель**
при температуре не выше 25°C
после извлечения
из холодильника

- Нейтропения, тромбоцитопения, повышение активности «печеночных» ферментов
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кевзара® РУ № АП-005185 от 19.11.18. 2. Genovese MC, et al. Arthritis Rheumatol. 2015;67(6):1424-37. 3. Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(5):840-7. 4. Fleischmann R, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):277-90. 5. Strand V, et al. RMD Open. 2017;3(1):e000416. 6. Gabay C, et al. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl. 2):570. 7. Genovese MC, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10):A1822. 8. Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77(suppl 2):SAT0172. Amsterdam, The Netherlands. 9. Burmester GR, et al. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract #: 1582. 10. Fleischmann R, et al. ACR 2018. Abstract ARHP 2527.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кевзара® (сарилумаб). Регистрационный номер АП-005185 от 19.11.2018 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** сарилумаб – человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6). **Показания к применению:** препарат Кевзара® в комбинации с метотрексатом показан для лечения ревматоидного артрита умеренной или высокой степени активности у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию одним или несколькими БМАРП или при их непереносимости. Препарат Кевзара® может назначаться в монотерапии при непереносимости метотрексата или при нецелесообразности терапии метотрексатом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; активные серьезные инфекционные заболевания; дети в возрасте до 18 лет в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью у детей с ревматоидным артритом. **С осторожностью:** у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией; серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекции; после контакта с больными туберкулезом; проживавших или посещавших регионы, эндемичные по туберкулезу или микозам; у пациентов с ВИЧ-инфекцией; у пациентов с повышенным риском развития перфорации желудочно-кишечного тракта; у пациентов пожилого возраста; ограничения по применению препарата в зависимости от возраста пациента приведены в разделе «Способ применения и дозы». **Способ применения и дозы:** лечение препаратом Кевзара® должно назначаться и проводиться под контролем специалистов, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита. Рекомендуемая доза препарата Кевзара® составляет 200 мг 1 раз каждые 2 недели. При развитии нейтропении, тромбоцитопении, повышении активности «печеночных» ферментов рекомендуется уменьшить дозу с 200 мг 1 раз каждые 2 недели до 150 мг 1 раз каждые 2 недели. **Препарат Кевзара® вводит подкожно. Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях, были нейтропения, повышение активности АЛТ, артралгия в месте инъекции, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевого пузыря. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были инфекции.

реклама

GZEA.SAR119.02.0034

щийся повышением СОЭ, СРБ, лейкоцитов и не отвечающий на применение Амоксициклава. Доказательств гранулематозного процесса обнаружено не было. При микробиологическом обследовании выявлены *E. coli* и *Mycobacterium chelonae*, чувствительные к кларитромицину и ципрофлоксацину. Сарилумаб был отменен, проводимая в течение четырех месяцев антибактериальная терапия способствовала купированию процесса [20].

Иммуногенность

Согласно существующим клиническим рекомендациям, применение генно-инженерных биологических препаратов показано пациентам с РА, резистентным к традиционным базисным препаратам. Однако у ряда больных применение последних невозможно из-за наличия противопоказаний или вследствие развития нежелательных реакций. Поэтому у таких пациентов оправданна монотерапия генно-инженерными биологическими препаратами. Однако таковая может ассоциироваться с синтезом антилекарственных антител, что приводит к снижению эффективности лечения и увеличению риска развития нежелательных реакций. В связи со сказанным представляют интерес результаты исследования A.F. Wells и соавт., в котором оценивались иммуногенность, эффективность и безопасность сарилумаба в дозах 150 и 200 мг у 132 больных РА. Через 24 недели терапии эффективность по ACR 20/50/70 отмечена у 73,8/53,8/29,2% больных,

получавших сарилумаб в дозе 150 мг каждые две недели, и у 71,6/50,7/29,9% принимавших препарат в дозе 200 мг каждые две недели. Стойкое, но в низких титрах повышение уровня антилекарственных антител выявлено у 12,3% получавших сарилумаб 150 мг, в том числе нейтрализующих антител – у 10,8%, и у 6,1% принимавших препарат в дозе 200 мг, в том числе нейтрализующих антител – у 3,0%. Ни у одного из пациентов с положительным ответом на антилекарственные антитела не отмечено снижение эффективности терапии. Не было доказательств влияния положительного статуса антилекарственных антител на частоту случаев развития нежелательных реакций, в том числе реакций гиперчувствительности. Случаев анафилаксии зарегистрировано не было [21]. Аналогичные данные получены в других исследованиях [8, 9, 13, 14].

Заключение

Данные литературы убедительно демонстрируют эффективность и безопасность сарилумаба у больных РА. Не вызывает сомнения, что в ближайшем будущем препарат займет достойное место в алгоритмах лечения РА. Он позволяет улучшить не только результаты терапии, но и приверженность ей [22]. Однако при назначении больным РА препаратов, блокирующих рецепторы ИЛ-6 (включая сарилумаб), необходимо учитывать следующие факторы [23]:

- применение указанных препаратов в качестве первого генно-ин-

женерного биологического препарата наиболее целесообразно у пациентов с ярко выраженными конституциональными проявлениями патологии (боль во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудение, бессонница, лихорадка) и лабораторными нарушениями (значительное увеличение концентрации СРБ, тяжелая анемия);

- на фоне терапии этими препаратами необходим тщательный мониторинг абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов, печеночных ферментов, липидного профиля (для тоцилизумаба – каждый месяц в течение первых шести месяцев терапии, для сарилумаба – первый контроль через четыре – восемь недель от начала терапии, далее нейтрофилы, тромбоциты по показаниям, трансаминазы и липиды каждые три и шесть месяцев соответственно);
- при использовании данных препаратов показан тщательный мониторинг инфекционных осложнений, поскольку они снижают выраженность клинических и лабораторных проявлений острофазового воспалительного ответа. ☼

Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Литература

1. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 4. С. 416–427.
2. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных заболеваниях: достижения, перспективы и надежды // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55. № 6. С. 590–599.
3. June R.R., Olsen N.J. Room for the more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis // Expert Opin. Biol. Ther. 2016. Vol. 16. № 10. P. 1303–1309.
4. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013.
5. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease // Nat. Immunol. 2015. Vol. 16. № 5. P. 448–457.
6. Calabrese L.H., Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10. № 12. P. 720–727.



7. Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Раскина Т.А. и др. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY) // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57. № 2. С. 142–148.
8. Huizinga T.W., Fleischmann R.M., Jasson M. et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 9. P. 1626–1634.
9. Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A.J. et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study // Arthritis Rheum. 2015. Vol. 67. № 6. P. 1424–1437.
10. Genovese M.C., van Adelsberg J., Fan C. et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes // Rheumatology (Oxford). 2018. Vol. 57. № 8. P. 1423–1431.
11. Genovese M.C., van der Heijde D., Lin Y. et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment // RMD Open. 2019. Vol. 5. № 2. P. e000887.
12. Tanaka Y., Wada K., Takahashi Y. et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan // Arthritis Res. Ther. 2019. Vol. 21. № 1. P. 79.
13. Fleischmann R., Adelsberg J., Lin Y. et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors // Arthritis Rheum. 2017. Vol. 69. № 2. P. 277–290.
14. Burmester G.R., Lin Y., Patel R. et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 5. P. 840–847.
15. Strand V., Kosinski M., Chen C. et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial // Arthritis Res. Ther. 2016. Vol. 18. ID 198.
16. Strand V., Reaney M., Chen C. et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors // RMD Open. 2017. Vol. 3. № 1. P. e000416.
17. Burmester G.R., Strand V., Rubbert-Roth A. et al. Safety and efficacy of switching from adalimumab to sarilumab in patients with rheumatoid arthritis in the ongoing MONARCH open-label extension // RMD Open. 2019. Vol. 5. № 2. P. e001017.
18. Emery P., Rondon J., Parrino J. et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2019. Vol. 58. № 5. P. 849–858.
19. Fleischmann R., Genovese M.C., Lin Y. et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up // Rheumatology (Oxford). 2020. Vol. 59. № 2. P. 292–302.
20. Dos Santos Sobrin R., Pérez Gómez N., Vilas A.S. et al. Infection by Mycobacterium chelonae at the site of administration of sarilumab for rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2020. Vol. 59. № 1. P. 265.
21. Wells A.F., Parrino J., Mangan E.K. et al. Immunogenicity of sarilumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were inadequate responders or intolerant to disease-modifying antirheumatic drugs // Rheumatol. Ther. 2019. Vol. 6. № 3. P. 339–352.
22. Насонов Е.Л., Лула А.М. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57. № 5. С. 564–577.
23. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

Efficacy and Safety of Sarilumab in Patients with Rheumatoid Arthritis

G.V. Lukina, MD, PhD, Prof.^{1,2}, N.V. Muravyeva, PhD¹, B.S. Belov, MD, PhD¹

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practice Center

Contact person: Galina V. Lukina, gvl3@yandex.ru

The promising direction in the treatment of rheumatoid arthritis is the use of monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors.

The article presents data on the efficacy and safety of sarilumab in rheumatoid arthritis. Discussed the main factors that should be taken into account when prescribing the drug to such patients.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin-6, sarilumab

Ревматология



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

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид

И.С. Дыдыкина, к.м.н.¹, П.С. Коваленко, к.м.н.¹, Л.В. Меньшикова, д.м.н., проф.²

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

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Меньшикова Л.В. Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 44–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-44-49

Обсуждается современное состояние проблемы эффективности и безопасности лечения нестероидными противовоспалительными препаратами. Подчеркивается, что высокая частота неблагоприятных реакций во многом связана с бесконтрольным приемом препаратов данной группы.

На примере нимесулида (Найза) проанализированы наиболее важные фармакокинетические, биохимические, технологические и другие показатели, которые обуславливают его уникальность, определяют эффективность и безопасность, объясняют высокую приверженность пациентов и врачей. В частности, нимесулид отличается длительной историей применения, является первым синтезированным селективным ингибитором циклооксигеназы 2 и единственным представителем сульфонанилида, в молекуле которого карбоксильная группа заменена сульфонанилидом. Это обеспечивает протективное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Благодаря комбинации различных дезинтегрантов, таких как крахмал и натрия крахмала гликолят (супердезинтегрант), нимесулид хорошо всасывается. Как следствие, быстрое наступление анальгетического эффекта – через 15 минут после приема.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, боль, нимесулид

В настоящее время накоплен большой опыт в оказании помощи пациентам, испытывающим боль. Арсенал препаратов для лечения боли также чрезвычайно велик: простые анальгетики (ацетамино-

фен, метамизол натрия и др.), местные анестетики, локальные, пероральные и парентеральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и, наконец, препараты центрального действия. К последним от-

носятся антидепрессанты, антиконвульсанты, миорелаксанты, опиоиды. В клиническую практику внедрены инновационные нейрохирургические технологии, которые в значительной степени улучшают качество жизни тяжелобольных. Однако препаратами выбора для купирования боли по-прежнему являются НПВП. НПВП – препараты первой линии не только симптоматической, но и патогенетической терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева), воспалительных заболеваний мягких тканей, при остром приступе подагры и др.

Нестероидные противовоспалительные препараты представлены разными классами химических соединений, которые различаются механизмом действия, фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками.

Эффективность НПВП подтверждена в большом количестве масштабных контролируемых клинических исследований, отвечавших самым высоким требованиям доказательной медицины.

Установлено, что все НПВП в адекватных терапевтических дозах сопоставимы по эффективности, однако различаются по профилю безопасности.



Большинство неблагоприятных реакций, возникавших на фоне приема НПВП, связаны с механизмом их действия и способностью угнетать синтез простагландинов.

НПВП могут оказывать повреждающее воздействие практически на все органы и системы.

Различают фармакодинамические нежелательные реакции (НПВП-индуцированные гастропатии, кардиопатии), токсические (нарушение слуха и поражение почек), иммунные и аллергические (анафилактический шок при введении препарата), фармакогенетические, связанные с дефектом ферментов (гемолитическая анемия при применении сульфаниламидов вследствие врожденной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Нежелательные реакции могут быть мутагенными (влияние на геномный аппарат гамет), онкогенными, эмбриотоксическими, тератогенными и фетотоксическими (возникают у эмбриона или плода при применении НПВП беременной).

Может развиваться лекарственная устойчивость и толерантность (приобретенная устойчивость или резистентность) и др.

Высокая частота гастродуоденальных язв и эрозий, а также прогрессирование кардиальной патологии обусловлены доступностью НПВП и бесконтрольным приемом.

Опасность НПВП-гастропатий определяется не столько клиническими проявлениями (болевой и диспепсический синдромы), сколько тяжелыми, нередко фатальными осложнениями, такими как желудочно-кишечное кровотечение, обструкция и перфорация слизистой оболочки желудка. Частота осложнений у использующих НПВП составляет 0,5–1,0 случая на 100 больных в год, что примерно в четыре раза чаще, чем в общей популяции. При этом регулярно получавшие НПВП умирали из-за осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта

в два-три раза чаще, чем не применявшие препараты этой группы [1–4]. Анализ публикаций, посвященных НПВП-гастропатиям, свидетельствует, что за десять лет (с 1997 по 2008 г.) смертность от кровотечения и перфорации при язвенной болезни снизилась с 11,6 до 7,4%. Однако среди получавших ацетилсалициловую кислоту и НПВП смертность от таких возросла с 14,7 до 20,9% [5]. В Москве 34,6% госпитализаций по поводу острого желудочно-кишечного кровотечения были связаны с приемом НПВП [5].

В последнее время особое внимание уделяется проблеме кардиобезопасности НПВП. Однако вопрос о том, увеличивает ли прием НПВП в целом и ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в частности риск тромботических осложнений, остается открытым. Одновременно обсуждается антиатерогенное действие НПВП, что может быть связано с подавлением ЦОГ-2-зависимого компонента воспалительного процесса, играющего важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов и дестабилизации.

Как и при НПВП-гастропатиях, подавляющее большинство сердечно-сосудистых катастроф возникают у пациентов со специфическими факторами риска. Речь, в частности, идет о диагностированном кардиологическом заболевании, избыточной массе тела, курении, нарушении липидного обмена, сахарном диабете, тромбозе периферических сосудов, а также неконтролируемой артериальной гипертензии.

Необходимо напомнить, что заключение о безопасности НПВП должно базироваться не на мнении отдельных экспертов, а на серьезных доказательствах, полученных в ходе правильно организованных проспективных исследований, а также на результатах серьезного ретроспективного анализа, данных реальной

клинической практики. Инструментом для подобной оценки являются рандомизированные контролируемые исследования, длительное наблюдение за большими когортами больных и эпидемиологические исследования, в которых изучался риск тех или иных осложнений («случай – контроль»).

Согласно результатам проспективных исследований, абсолютная частота серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и летальных исходов по их причине (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, внезапная коронарная смерть) превышает таковую со стороны желудочно-кишечного тракта. Это подтверждают данные наиболее крупного исследования безопасности НПВП – MEDAL. В ходе исследования 34 701 больной, страдающий остеоартрозом или ревматоидным артритом, в течение 18 месяцев принимал селективный НПВП эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг. Установлено, что общая частота опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (клинически выраженные язвы, кровотечения, перфорации) на фоне приема эторикоксиба составила 1,0%, диклофенака – 1,4%. Сердечно-сосудистые осложнения были отмечены у 1,9 и 1,9% пациентов, сердечно-сосудистые – у 0,53 и 0,48% [6]. Многолетнее тщательное изучение НПВП позволило выделить главный и общий для всех препаратов механизм действия – угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы (ПГ-синтетазы). Простагландины являются медиаторами воспалительной реакции. Они вызывают локальное расширение сосудов, отек, эксудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E₂ и ПГ-I₂), сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям,



понижая порог болевой чувствительности, повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (в частности, интерлейкина 1), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом ПГ-Е₂).

К настоящему моменту времени известны как минимум два изофермента ЦОГ, ингибируемые НПВП, – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первый изофермент контролирует выработку простагландинов, отвечающих за целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Второй изофермент участвует в синтезе простагландинов при воспалении. При этом ЦОГ-2 образуется только под влиянием тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.). Полагают, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, нежелательные реакции – ЦОГ-1.

Противовоспалительное действие НПВП помимо ингибирования ЦОГ может быть обусловлено торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом (оба этих механизма предупреждают повреждение клеточных структур), уменьшением образования аденозинтрифосфата (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом.

Аналгезирующий эффект в определенной степени связан с нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге.

В последние годы широко обсуждается способность НПВП снижать синтез интерлейкина 6, концентрацию фактора некроза опухоли альфа, подавлять активность металлопротеиназ,

фосфодиэстеразы IV, стимулировать синтез протеогликанов. С экспрессией ЦОГ-2 и гиперпродукцией ПГ также связано образование ядерного фактора транскрипции NF-κB, ответственного за стимуляцию синтеза оксида азота и активацию остеокластов [7, 8].

Таким образом, на фоне приема НПВП можно ожидать такие нежелательные реакции, как поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, кардиоваскулярной системы и системы кровообращения. Степень их выраженности и частота зависят от пола, возраста пациентов, особенностей течения заболевания (острое или хроническое), количества и спектра сопутствующих заболеваний, проводимой терапии и др.

Отягощенный анамнез ограничивает возможность приема НПВП, предполагает более тщательное изучение особенностей препаратов этого класса с позиции безопасности.

Одним из наиболее популярных, часто назначаемых в мире и самостоятельно приобретаемых пациентами НПВП считается нимесулид (Найз®). В России, согласно отчетам о продажах, он также занимает одно из лидирующих мест.

Преимущества нимесулида (Найза) обусловлены особенностями производства, некоторыми фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками.

Одним из важнейших является быстрое достижение пиковой концентрации в крови вследствие хорошего всасывания из желудочно-кишечного тракта [9] и проникновения в синовиальную жидкость [10]. Так, 55–80% максимальной концентрации достигается через 30 минут после перорального приема, аналгетический эффект регистрируется в первые 15–20 минут [11, 12] и сохраняется в течение 10–12 часов [13]. При сравнении быстроты наступления аналге-

тического эффекта нимесулида, диклофенака и целекоксиба при пероральном приеме установлено преимущество первого [11]. В исследованиях на моделях болевого синдрома после экстракции зубов мудрости нимесулид по скорости наступления аналгетического эффекта превосходил трамадол, кетопрофен, мелоксикам, ацетаминофен [14–17].

Быстрое всасывание Найза в желудочно-кишечном тракте прежде всего обеспечивается эффективной дезинтеграцией действующего вещества. Дезинтегрант – вспомогательное вещество, способствующее более быстрому распаду лекарственной формы и высвобождению активного вещества. Основными механизмами дезинтеграции являются капиллярный эффект и эффект набухания [18]. При производстве препарата Найз® использована комбинация разных дезинтегрантов – крахмала и натрия крахмала гликолята (супердезинтегрант), которые обеспечивают хороший капиллярный эффект, быстрое проникновение жидкости внутрь таблетки, а также высокую степень набухания (в эксперименте объем таблетки увеличивался во много раз) [18]. Быстро сорбируя большой объем жидкости, супердезинтегрант «взрывает» таблетку изнутри, что способствует ее трехмерному расширению, достижению 3D-эффекта [19].

Хорошую абсорбцию действующего вещества в желудочно-кишечном тракте также можно объяснить показателем кислотности (pKa). Для нимесулида он составляет 6,5 (практически нейтральный). Чем более нейтральный показатель кислотности, тем легче лекарственное вещество преодолевает клеточные и тканевые барьеры. При этом препарат меньше ионизируется, что не приводит к его удержанию в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и захвату митохондриями. Именно с этим может ассоциироваться низкая частота НПВП-гастропатий при приеме нимесулида [20].



Другим важным показателем фармакокинетики нимесулида является период полувыведения – в среднем два с половиной часа. Чем меньше период полувыведения, тем безопаснее НПВП и быстрее ресинтез ЦОГ-1 [21, 22]. С этим может быть связана не только низкая частота НПВП-гастропатий на фоне перорального приема Найза, но и высокая приверженность препарату врачей и пациентов [23–25]. По химической структуре нимесулид является производным N-(4-Нитро-2-феноксифенил)метансульфонамида. Карбоксильная группа в молекуле препарата заменена сульфанилидом [20]. Благодаря этому препарат способен оказывать протективное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

По механизму действия нимесулид (Найз®) относится к высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2, что объясняет выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект.

Селективность нимесулида сопоставима с селективностью целекоксиба и мелоксикама, однако значительно ниже, чем у рофекоксиба и эторикоксиба. Этим в значительной степени обусловлена его большая безопасность в отношении НПВП-гастропатий в отличие от менее селективных НПВП, а также в отношении кардиоваскулярной патологии в отличие от коксибов, индекс селективности которых значительно выше [26, 27].

К ЦОГ-независимым эффектам нимесулида (Найза) следует отнести снижение концентрации аллогенной субстанции P [28], уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина 6 [29, 28], фактора некроза опухоли альфа [30] и лейкотриена В4 [28, 31]. Нимесулид способен ингибировать NO-синтазу, которая участвует в передаче болевых импульсов. В эксперименте на животных показано, что нимесулид превосходил трамадол,

парацетамол, а также их сочетание в подавлении выработки фактора некроза опухоли альфа и простагландина E₂ в спинномозговой жидкости в условиях воспалительной гипералгезии [28]. Под действием нимесулида снижается активность фосфодиэстеразы IV, которая влияет на активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции. Кроме того, нимесулид ингибирует продукцию реактивных форм кислорода и лейкотриена C₄, продуцируемого эозинофилами [32, 33]. Противовоспалительный эффект препарата также обусловлен повышением чувствительности стероидных рецепторов к эндо- и экзогенным глюкокортикостероидам [31, 34].

Препарат ингибирует иммунную и неиммунную секрецию гистамина тучными клетками [35], что приводит к снижению выраженности болевого синдрома [21, 35] и препятствует развитию гастротоксичности.

Нимесулид – единственный НПВП, который не является субстратом для окисления системой CYP2C9. Это подразумевает более низкий риск лекарственного взаимодействия по сравнению с другими препаратами группы (в частности, целекоксибом, лорноксикамом, диклофенаком, ибупрофеном, напроксеном, кетопрофеном, пироксикамом, мелоксикамом, супрофеном).

Активность цитохрома варьируется в зависимости от концентрации ферментов и степени влияния на них экзогенных факторов. Факторы, которые изменяют активность фермента, способствуют повышению токсичности препаратов. Это может происходить за счет снижения его превращения в нетоксичные метаболиты, увеличения его превращения в токсичные метаболиты, снижения его терапевтической эффективности (например, путем увеличения скорости метаболизма действующего вещества).

CYP2C9 – фермент цитохрома P450. Он играет важную роль в окислении ксенобиотических (токсины или лекарственные препараты) и эндогенных соединений. С помощью системы CYP2C9 окисляются кислотные остатки большинства НПВП. В отличие от молекул этих НПВП молекула нимесулида не имеет кислотных остатков, так как они заменены на группы оксида азота.

Аналогичная система взаимодействия представлена в отношении Р-гликопротеина, или белка множественной лекарственной устойчивости. Р-гликопротеин – мембранный белок. Он обеспечивает перенос многих веществ, в частности липидов, стероидов, пептидов, билирубина, а также лекарственных препаратов через мембрану клетки. Нимесулид не является субстратом для Р-гликопротеина, следовательно, для него не характерно межлекарственное взаимодействие, опосредованное данным белком [36, 37].

Кроме того, нимесулид (Найз®) можно рассматривать в качестве альтернативного препарата при возникновении аллергической реакции на другие НПВП. Как минимум в двух исследованиях продемонстрировано, что перевод пациентов на нимесулид не ассоциировался с повторным развитием реакции гиперчувствительности [38, 39].

Важно отметить, что на основании анализа литературы и многолетнего опыта использования НПВП разработаны общие принципы лечения скелетно-мышечной боли [40]. С учетом данных доказательной медицины и общего мнения специалистов (консенсуса) предложены клинические рекомендации, в том числе национальные, по рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов. Последние были поддержаны Ассоциацией ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским обществом



по изучению боли и др. [1, 41]. Для терапевтов и врачей общей практики на основании консенсуса подготовлен и утвержден алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при боли в спине в разных профессиональных группах [25]. Использование данных рекомендаций и руководств по-

зволит врачам любой специальности лучше и быстрее ориентироваться в многообразии НПВП, выбирать препарат с учетом показаний и противопоказаний, определиться с факторами риска развития НПВП-гастропатий и сердечно-сосудистых патологий, избежать драматических последствий лечения. ☺

Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3,0514-2019-0005).

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.
2. Fries J.F., Murtagh K.N., Bennett M. et al. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. № 8. P. 2433–2440.
3. 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.
4. Scheiman J.M. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. Suppl. 3. P. S5.
5. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Маев И.В. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при НПВП-гастропатиях // *Лечебное дело.* 2016. № 3. С. 50–59.
6. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet.* 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.
7. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
8. Yin J., Huang Z., Wu B. et al. Lornoxicam protects mouse cornea from UVB-induced damage via inhibition of NF- κ B activation // *Br. J. Ophthalmol.* 2008. Vol. 92. № 4. P. 562–568.
9. Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность // *Справочник поликлинического врача.* 2013. № 5. С. 40–45.
10. Журавлева М.В., Черных Т.М. Опыт применения нимесулида в комплексной терапии при остеоартрозе коленного сустава // *Consilium Medicum.* 2013. Т. 15. № 8. С. 68–74.
11. Bianchi M., Brogгинi M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002. Vol. 128. P. 11–19.
12. Bianchi M., Brogгинi M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee // *Drugs.* 2003. Vol. 63. Suppl. 1. P. 37–46.
13. Davis R., Brogden R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // *Drugs.* 1994. Vol. 48. № 3. P. 431–454.
14. Da Costa Araújo F.A., de Santana Santos T., de Moraes H.H. et al. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery // *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2012. Vol. 40. № 8. P. e346–349.
15. Pouchain E.C., Costa F.W., Bezerra T.P., Soares E.C. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015. Vol. 44. № 7. P. 876–884.
16. De Menezes S.A., Cury P.R. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2010. Vol. 39. № 6. P. 580–584.
17. Di Pierro F., Rapacioli G., Di Maio E.A. et al. Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva®), nimesulide, and acetaminophen // *J. Pain Res.* 2013. Vol. 6. P. 201–205.
18. Воллмер Р. Быстрая дезинтеграция – одна из основных задач при разработке рецептур // *Фармацевтические технологии и упаковка.* 2012. № 6. С. 70–71.
19. Хесс Т., Морозов А. Быстрая дезинтеграция – задача при разработке рецептур // *Фармацевтическая отрасль.* 2014. № 1. С. 92–99.
20. Шавловская О.А. Эффективность и безопасность синтетического селективного ингибитора циклооксигеназы-2 в лечении острой и хронической боли // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019. Т. 11(1). С. 19–23.
21. Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2 // *Consilium Medicum Ukraina.* 2010. № 8. С. 40–44.
22. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2013. Т. 21. № 26. С. 1260–1268.
23. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Нимесулид в России: казнить нельзя помиловать (поставим запятую правильно) // *Справочник поликлинического врача.* 2007. № 12. С. 39–42.



24. Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // *Curr. Med. Res. Opin.* 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.
25. Верткин А.Л., Карамеев А.Е., Кукушкин М.Л. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (Клинические рекомендации) // *Терапия.* 2018. № 2. С. 8–17.
26. FitzGerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 6. P. 433–442.
27. 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.
28. Bianchi M., Brogгинi M., Balzarini P. et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. № 8. P. 1270–1277.
29. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. et al. Increased tumor necrosis factor-alpha and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs // *Anesth. Analg.* 2007. Vol. 104. № 4. P. 949–954.
30. Ferreira S.H. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics // *Drugs.* 1993. Vol. 46. Suppl. 1. P. 1–9.
31. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения // *Consilium Medicum.* 2016. Т. 18. № 2. С. 100–103.
32. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology.* 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
33. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors* / ed. J.R. Vein, R.M. Botting. William Harvey Press, 2001. P. 524–540.
34. Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Факты и мифы о нимесулиде: доказательства и мнение экспертов // *Здоров'я України.* 2016. № 17 (390). С. 7–8.
35. Шавловская О.А. Преимущества НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии болевого синдрома // *Справочник поликлинического врача.* 2014. № 3. С. 46–49.
36. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies // *JAMA.* 1998. Vol. 279. № 15. P. 1200–1205.
37. Jacubeit T., Drisch D., Weber E. Risk factors as reflected by an intensive drug monitoring system // *Agents Actions Suppl.* 1990. Vol. 29. P. 117–125.
38. Tepetam F.M., Colakoglu B., Maden E. et al. Tolerability of nimesulide in patients with histories of adverse reactions to acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Nobel Medicus.* 2014. Vol. 10. № 3. P. 81–87.
39. Bavgbek S., Celik G., Ediger D. et al. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance // *J. Asthma.* 1999. Vol. 36. № 8. P. 657–663.
40. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Карамеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.
41. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н. и др. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27. № 5. С. 69–75.

Efficacy and Safety of NSAID Therapy: Focus on Nimesulide

I.S. Dydykina, PhD¹, P.S. Kovalenko, PhD¹, L.V. Menshikova, MD, PhD, Prof.²

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education

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

Discussed the current state of the problem of the effectiveness and safety of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is emphasized that the high frequency of adverse reactions is mainly connected with their uncontrolled intake. On the example of nimesulide (Nize) there analyzed the most important pharmacokinetic, biochemical, technological and other indicators that determine the uniqueness of the drug, determine its effectiveness and safety, and explain the high commitment of patients and doctors. In particular, nimesulide has a long history of use, is the first synthesized selective inhibitor of cyclooxygenase 2 and the only representative of sulfonanilide, in whose molecule the carboxyl group is replaced by sulfonanilide. This provides a protective effect on the mucous membrane of the gastrointestinal tract. Due to the combination of various disintegrants, such as starch and sodium starch glycolate (super disintegrant), nimesulide is well absorbed. As a result, the rapid onset of analgesic effect is 15 minutes after administration.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain, nimesulide



Фармакогенетика – инструмент для оценки прогноза эффективности и безопасности метотрексата

Е.В. Арсеньев, П.О. Кожевникова, И.С. Дыдыкина, к.м.н.

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

Для цитирования: Арсеньев Е.В., Кожевникова П.О., Дыдыкина И.С. Фармакогенетика – инструмент для оценки прогноза эффективности и безопасности метотрексата // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 50–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-50-57

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику новых генно-инженерных биологических препаратов, основным средством при лечении ревматоидного артрита остается метотрексат. Метотрексат обладает наилучшим соотношением эффективности и безопасности среди базисных противовоспалительных препаратов. Однако высокая частота возникновения нежелательных реакций, развитие резистентности нередко становятся основной причиной его отмены. Известно, что эффективность и частота нежелательных реакций определяются прежде всего генетическими особенностями и способностью организма метаболизировать лекарственное средство, зависят от способа его введения и дозы. В статье приводятся данные о связи между полиморфизмом генов, определяющих активность ферментов, и эффективностью метотрексата, а также риском реализации его токсических свойств.

Ключевые слова: метотрексат, фармакогенетика, полиморфизм генов, ревматоидный артрит

Введение

Улучшение качества и увеличение продолжительности жизни страдающих ревматическими заболеваниями напрямую связаны с достижениями фармакотерапии. Одной из основных проблем лечения является рациональный выбор препарата и его оптимальной дозы, а также контроль эффективности и безопасности. Индивидуальная реакция паци-

ента на лекарственное средство во многом обусловлена генетическими особенностями. Изменение в структуре гена может влиять на белки, участвующие в фармакодинамике и метаболизме препарата. Новое направление клинической фармакологии – фармакогенетика позволяет с помощью генотипирования определить, какой препарат или какая доза являются наиболее эффективными и безопасными.

Метотрексат – цитостатический, базисный противовоспалительный препарат, применяемый при большом количестве ревматических заболеваний. В частности, он признан золотым стандартом для лечения ревматоидного артрита. Он может назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинации с глюкокортикостероидами, стандартными базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами.

Метотрексат используют более 0,5 млн пациентов в мире [1]. В России в качестве монотерапии его применяют 58,6% включенных в общероссийский регистр больных ревматоидным артритом [2].

Эффективность метотрексата доказана в большом количестве рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и метаанализов таковых. При применении метотрексата отмечается наилучшее соотношение эффективности и токсичности по сравнению с использованием других базисных противовоспалительных препаратов [3]. Согласно результатам исследований, 53% пациентов принимали его более 12 лет. Отмена терапии была связана не с недостаточностью эффек-



та, а с развитием нежелательных реакций [4].

История изучения и основные механизмы действия

Метотрексат относится к анти-метаболитам фолиевой кислоты. Препарат успешно используется в клинической практике с 1948 г., прежде всего в онкологии. Результаты двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований послужили основанием рекомендовать метотрексат для терапии ревматоидного артрита (США, 1988 г.) [5, 6]. Метотрексат обладает антифолатными свойствами [7]. Это основной механизм его действия. Фармакологическое действие низких (от 10 до 25 мг в неделю) доз, которые используются в ревматологии, связывают с противовоспалительной активностью полиглутаминированных метаболитов [8].

Глутаминированные метаболиты длительное время определяются в тканях, их концентрация в эритроцитах коррелирует с терапевтической эффективностью препарата и зависит от взаимодействия двух ферментов: фолилполиглутаматсинтетазы и его антагониста гамма-глутаматгидролазы. Определение активности этих ферментов прогностически важно для выбора индивидуальной тактики лечения [9].

Теоретически контроль концентрации метотрексата в эритроцитах позволил бы оптимизировать тактику ведения больного, установить целевые показатели внутриклеточной концентрации, спрогнозировать терапевтический эффект. Однако проведенные исследования не выявили закономерности между концентрацией глутаминированных метаболитов в эритроцитах и активностью заболевания или частотой развития нежелательных реакций [10, 11].

На уровень концентрации метотрексата может оказывать влияние уровень экспрессии мембранного белка Р-гликопротеина из семейства ABC-транспортёров, который принимает участие в элиминации

фолатов и антифолатов из клетки [12]. Кроме того, установлено, что на фоне низких доз метотрексата повышается высвобождение аденозина. Взаимодействуя со специфическими аденозиновыми рецепторами A2a на поверхности активированных нейтрофилов, он способен оказать существенное противовоспалительное воздействие [13]. Аденозин тормозит активацию и увеличение количества нейтрофилов. В 1983 г. обнаружено, что аденозин способен ингибировать супероксидный анион, продуцируемый нейтрофилами в ответ на действие факторов хемотаксиса (хемоаттрактант N-формил-метиониллейцил-фенилаланин) [14]. Еще одно важное свойство аденозина – способность изменять экспрессию молекул адгезии, таких как L-селектин и бета-2-интегрин. Циркулирующие нейтрофилы прилипают к стенкам сосудистого русла, мигрируют через посткапиллярные венулы в зону воспаления, где выступают в качестве потенциальных факторов эндотелиального повреждения, генерируя метаболиты кислорода. Помимо нейтрофилов аденозин воздействует через специфические рецепторы на моноциты и макрофаги, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкина 12, фактора некроза опухоли альфа), хемокинов (макрофагального воспалительного протеина альфа) и производных оксида азота. Он также усиливает выработку противовоспалительного интерлейкина 10 и фактора роста эндотелия сосудов [15]. Таким образом, метотрексат обладает антипролиферативным и противовоспалительным эффектом за счет способности ингибировать ряд ключевых ферментов в метаболизме фолата, метионина, аденозина и, как следствие, синтеза ДНК [16].

Фармакогенетика метотрексата

Как было сказано ранее, молекула метотрексата изменяет метаболизм фолиевой кислоты путем взаимодействия с внутриклеточ-

ными ферментами. От активности этих ферментов напрямую зависят поступление препарата в клетку, его внутриклеточный метаболизм и скорость выведения из клетки, а следовательно, концентрация препарата, обуславливающая как его эффективность, так и реализацию токсических свойств.

Известно, что помимо взаимодействия с собственными активаторами и ингибиторами на активность ферментов влияют конформационные изменения белковой структуры, в частности структуры активного центра. Последняя зависит от аминокислотной последовательности линейной цепочки, в свою очередь аминокислотный ряд – от полиморфизма генов. Таким образом, любые изменения в генах влияют на метаболизм метотрексата. Условно все ферменты можно разделить на несколько групп [17]:

- транспортеры, отвечающие за перенос препарата в/из клетки (SLC, ABC);
- ферменты, ответственные за образование активной полиглутаминированной формы (FPGS, GGH);
- фолатного пути (DHFR, MTHFD1, MTHFR, MTR, SHMT1);
- пути синтеза пириимидина (TS);
- пути синтеза пурина (ATIC, GART, GARS, PPAT);
- пути синтеза аденозина (AMPD1, ADA, ADORA2a).

Фармакогенетика ферментов-транспортёров

SLC19A1

SLC19A1, известный как RFC1, представляет собой трансмембранный протеин, ответственный за транспорт фолатов и антифолатов, в частности метотрексата, через клеточную стенку. Этот транспортер экспрессируется в тканях многих органов, особенно в кишечнике, почках и плаценте, что обусловлено их выраженной функцией поглощения [18]. Существует несколько полиморфных вариантов гена SLC19A1. Наиболее изученной мутацией является замена гистидина (G) на аденозин (A) в позиции 80 (rs1051266). В результате этого



аргинин заменяется гистидином в кодоне 27 первого трансмембранного домена, обеспечивающего основную функцию фермента [19]. В нескольких исследованиях продемонстрировано влияние полиморфизма rs1051266 на эффективность терапии метотрексатом. Так, группа исследователей из Японии установила, что у больных ревматоидным артритом носительство аллеля G ассоциировалось со снижением активности транспортера, внутриклеточной концентрации метотрексата и, как следствие, эффективности терапии по сравнению с носительством аллеля A [20]. Аналогичные результаты получены в исследовании T. Dervieux и соавт. [21]. Лучший ответ на лечение метотрексатом отмечался у носителей аллеля 80A/A по сравнению с носителями аллеля 80G/G. В то же время в ряде работ зависимость эффективности метотрексата от полиморфизма rs1051266 не выявлена [22, 23]. Данные об ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs101266 с развитием нежелательных реакций противоречивы. P. Bohanec Grabar и соавт. обнаружили снижение риска общей токсичности метотрексата у гомозиготных носителей аллеля A [24, 25]. Однако A. Lima и соавт. зафиксировали увеличение частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [26]. Результаты других исследований не продемонстрировали подобной ассоциации [27, 28]. Полиморфизм rs2838956 может рассматриваться как фактор повышенного риска развития нежелательных реакций со стороны кожи. Так, P. Bohanec Grabar и соавт. выявили тенденцию к поражению кожи у носителей аллеля A [25]. Влияние полиморфизма rs2838956 на эффективность терапии метотрексатом не до конца изучено. Известно, что мутация происходит в интроне 5 и характеризуется заменой аденина на гуанин в позиции 707 [25]. Кроме того, получены данные о хорошей эффективности метотрексата у пациентов с полиморфизмом rs2838956 [27].

ABCB1

Белок множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1), или P-гликопротеин 1, кодируется геном ABCD1 [29]. Он представляет собой энергозависимый однонаправленный транспортер. MDR1 локализуется на апикальной мембране многих эпителиальных, эндотелиальных клеток и лимфоцитов. Играет ключевую роль в абсорбции и распределении метотрексата в организме [28]. Одним из самых значимых однонуклеотидных полиморфизмов гена ABCB1 считается замена цитозина на тимин в 3435-м положении (rs1045642/C3435T) [30]. Полагают, что он может быть связан как с тяжестью токсичности, так и с эффективностью метотрексата при терапии ревматоидного артрита. M.C. de Rotte и соавт. отметили повышение эффективности метотрексата у носителей этой мутации. По мнению ученых, это обусловлено нарушением выведения метотрексата [31]. В то же время известно, что MDR1, локализованный на клеточной мембране CD4- и CD8-лимфоцитов, NK-клеток и их предшественников, регулирует транспорт ряда медиаторов воспаления, в частности биоактивных липидов. Связанное с мутацией C345T снижение активности MDR1 может сократить транспорт медиаторов воспаления и, как следствие, способствовать развитию хорошего терапевтического эффекта метотрексата [32]. В ряде фармакогенетических исследований продемонстрировано увеличение токсичности у T-гомозиготных пациентов [24]. J.C. Plaza-Plaza и соавт. отметили тенденцию к развитию нежелательных реакций у носителей аллеля C [33].

ABCC1

Геном ABCC1 кодируется белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью 1 (MRP1). Этот трансмембранный протеин присутствует во всех отделах кишечника и формирует 17 трансмембран-

ных регионов [29]. Существует несколько вариантов полиморфизма гена ABCC1: rs35592, rs2074087, rs2230671. Каждый из них характеризуется замещением одного нуклеотида другим в определенном участке гена. Значение первых двух мутаций в отношении эффективности и безопасности терапии метотрексатом до конца не выяснено, поэтому требуется проведение дополнительных исследований. Влияние полиморфизма rs2230671 также окончательно не подтверждено. Однако G-гомозиготы имеют повышенный уровень мРНК в клетках, что может быть причиной увеличения дозы метотрексата [34]. Связь между токсическим эффектом метотрексата и геном ABCC1 не обнаружена [35].

ABCC2

Ген ABCC2 кодирует синтез белка, связанного с множественной лекарственной устойчивостью 2 (MRP2). Он также известен как канальцевый мультиспецифический транспортер органических анионов [36]. В первую очередь продукт гена ABCC2 представлен на апикальной мембране гепатоцитов, а также в эпителиальных клетках тонкого кишечника и почек [37]. MRP2 является анионным конъюгатом и играет важную роль в транспорте как эндогенных, так и экзогенных соединений. Кроме того, с помощью этого белка осуществляется перенос некоторых лекарственных средств. В частности, для метотрексата и 7-гидроксиметотрексата MRP2 является основным путем элиминации из клетки, поэтому опосредованное мутациями гена ABCC2 изменение его активности имеет важное значение для развития нежелательных реакций. Так, замена G на A в 1249-м регионе (rs2273697) может приводить к увеличению токсического эффекта метотрексата. Согласно данным P. Ranganathan и соавт. [35], A-гомозиготы характеризовались повышенным риском поражения желудочно-кишечного



тракта при приеме метотрексата. Ученые выявили связь между высокой частотой поражения гепатобилиарного тракта и полиморфизмом G1058A (rs7080681). Кроме того, указано на высокую частоту осложнений со стороны печени у А-гомозигот.

ABCG2

Еще одним геном, который влияет на перенос метотрексата через мембрану клетки, является ABCG2. Последний участвует в синтезе представителя G-класса – белка, связанного с резистентностью рака молочной железы (BCRP) [38]. Экспрессия BCRP отмечена во многих тканях человеческого организма, включая клетки печени и почек [28, 37]. Наряду с развитием резистентности тканей опухоли к ряду препаратов в нормальных тканях BCRP ассоциируется с утилизацией некоторых субстратов, что предотвращает их накопление и токсическое влияние на организм [39]. Данный белок также участвует в формировании гематогематических барьеров, например гематоэнцефалического, гематоплацентарного и гематотестикулярного. В отсутствие гена ABCG2 элиминация метотрексата и 7-гидроксиметотрексата, а также полиглутаминированной формы метотрексата осуществляется BCRP [40]. Повышенная экспрессия BCRP отмечена на мембране макрофагов, представленных в синовиальной ткани у больных ревматоидным артритом. Кроме того, гиперэкспрессия гена ABCG2 связана с сохранением макрофагов в синовиальной ткани по окончании терапии метотрексатом [41]. Замена G на A в позиции 421 (C421A, rs2231142) соответствует замещению лизина на глутамин в положении 141 [42]. Подобное изменение структуры транспортера приводит к снижению его активности и ограничению возможности элиминации метотрексата из клетки [43], результатом чего является высокий риск общей токсичности от приема препарата [44].

Фармакогенетика ферментов пути метаболизма метионина и фолата

DHFR

Дигидрофолатредуктаза (DHFR) – один из ключевых ферментов метаболизма фолатов – является мишенью метотрексата. Ген DHFR локализуется на хромосоме 5q11 [45]. Наиболее часто встречающимися полиморфизмами гена DHFR считаются G473A (rs1650697) в 5'-нетранслируемой области и A35289G (rs1232027), расположенный вблизи от места инициации трансляции [46]. Необходимо отметить, что данные, указывающие на их связь с эффективностью или токсичностью метотрексата, отсутствуют. Однако при исследовании других полиморфизмов (rs12517451, rs10072026, rs1643657) обнаружено увеличение частоты развития побочных явлений у получавших метотрексат [27]. Кроме того, у пациентов с АА-генотипом полиморфизма A317G (rs408626) наблюдался менее благоприятный ответ на терапию [47].

MTHFD1

Метилтетрагидрофолатдегидрогеназа (MTHFD1) – фермент, кодируемый геном MTHFD1 и расположенный на хромосоме 14q24 [45]. Основным полиморфизмом гена MTHFD1 считается замена G на A в позиции 1958. В результате этой мутации вместо аргинина кодируется молекула глицина. В настоящее время точное значение этого полиморфизма не исследовано [28]. Тем не менее получены данные, указывающие на связь G1958A с развитием токсичности [48]. В других исследованиях такая связь отрицается [28].

MTHFR

Метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) выступает в качестве основного фермента, регулирующего метаболизм как фолата, так и метионина [49]. Ген MTHFR расположен на хромосоме 1p36. Изменение его активности имеет предопределяющее значение для результата терапии. В настоящее время среди множества известных полиморфизмов гена MTHFR наиболее изученными

и актуальными остаются C677T (rs1801133) и A1298C (rs1801131) [45]. Несмотря на активное изучение этих мутаций, получены противоречивые результаты. Так, неоднократно продемонстрировано, что у Т-гомозигот полиморфизма C677T высок риск возникновения нежелательных реакций на фоне терапии метотрексатом [33, 35, 50]. В других работах корреляция между полиморфизмом C677A и токсичностью не установлена [24, 46, 51]. Аналогичная ситуация складывается в отношении полиморфизма A1298A. В 2012 г. исследователи выявили, что у носителей генотипа CC частота развития нежелательных реакций была выше, чем у носителей генотипа AA [52]. Кроме того, у пациентов с полиморфизмом C677A отмечена высокая вероятность увеличения активности аминотрансфераз [51]. При проведении метаанализа установлена статистически значимая ассоциация общей токсичности при приеме метотрексата с наличием аллеля С, благоприятная роль генотипа CC у гомозиготных больных ревматоидным артритом [53]. Указывается также на ассоциированную с полиморфизмом эффективность терапии. Согласно данным Н. Хiao и соавт., пациенты с генотипами CC и AC лучше отвечали на терапию метотрексатом [50]. Кроме того, в исследовании Т. Като и соавт. у носителей генотипа AA после проведенной терапии активность болезни по DAS 28 была значительно ниже, чем у больных с другими генотипами [22].

MTR

В присутствии витамина B₁₂ синтез тетрагидрофолата происходит одновременно с формированием метионина при помощи метилтрансферазы (MTR) [49]. Ген MTR локализуется на хромосоме 1q43. Основным его полиморфизмом является замещение А на G в позиции 2756. На месте аспарагина в кодоне 919 синтезируется молекула глицина, что влияет на активность фермента [54]. В исследовании Y. Vecrun и соавт. у гомозиготных



пациентов с генотипом GG отмечена высокая частота развития нежелательных реакций [55]. В то же время J.A. Wessels и соавт. такую связь не выявили [56].

Заключение

Несмотря на появление целого ряда лекарственных средств, метотрексат остается препаратом выбора у больных ревматического профиля в силу высокой эффективности. Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие препарата основано на индукции апоптоза быстропролиферирующих клеток (активированных Т-лимфоцитов, фибробластов, синовиоцитов), ингибировании синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли альфа), усилении синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов 4 и 10), подавлении активности металлопротеиназы.

В настоящее время интерес к изучению новых механизмов действия метотрексата сохраняется. Например, подавление пролиферации мононуклеарных клеток и синтеза

антител (ревматоидного фактора) В-лимфоцитами, синтеза интерлейкина 1, пролиферации эндотелиальных клеток и фибробластов, функциональной активности нейтрофилов, активности протеолитических ферментов в полости сустава, усиление синтеза антагонистов растворимых рецепторов интерлейкина 1 и растворимых рецепторов фактора некроза опухоли альфа. Актуальным является изучение участия метотрексата в подавлении Сук-зависимой активации В-клеток за счет уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина 2). Определение роли метотрексата в блокировании сигнализации JAK-STAT, без влияния на другие сигнальные пути, связанные с фосфорилированием белков. Сохранение способности клеток реагировать на физиологическую стимуляцию JAK-2 эритропоэтином на фоне терапии метотрексатом [7]. Анализ данных реальной клинической практики, изучение факторов, определяющих эффективность, резистентность и токсичность терапии метотрексатом в зависимости от его

дозы, формы введения (перорально или подкожно), также остается актуальным. В частности, улучшить прогноз в отношении возникновения нежелательных реакций на фоне приема метотрексата, решить вопрос о персонализации его назначения позволят результаты исследований, проводимых в области фармакогенетики. Фармакогенетика позволяет установить связь между генотипом пациента и ожидаемой эффективностью проводимой терапии, что может способствовать выбору адекватной дозы метотрексата. На данный момент времени полученные результаты противоречивы, поэтому требуется проведение большего числа исследований с участием больших групп пациентов. ☼

Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (AAAA-A19-119021190151-3, 0514-2019-0020).

Литература

1. Каневская М.З., Гурская С.В. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний // Современная ревматология. 2013. № 4. С. 47–53.
2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 5. С. 472–484.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 5. С. 557–571.
4. Wluka A., Buchbinder R., Mylvagan M.A. et al. Long-term methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year follow-up of 460 patients treated in community practice // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 8. P. 1864–1871.
5. Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. Jr. et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial // Arthritis Rheum. 1985. Vol. 28. № 7. P. 721–730.
6. Weinblatt M.E., Trentham D.E., Fraser P.A. et al. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 1988. Vol. 31. № 2. P. 167–175.
7. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 4. С. 421–433.
8. Cronstein B.N. Low-doses methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis // Pharmacology Rev. 2005. Vol. 57. № 2. P. 163–172.
9. Yamamoto T., Shikano K., Nanki T., Kawai S. Folylpolylglutamate synthase is a major determinant of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with rheumatoid arthritis // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 35615.
10. Stamp L.K., Barclay M. Therapeutic drug monitoring in rheumatic diseases: utile or futile? // Rheumatology (Oxford). 2014. Vol. 53. № 6. P. 988–997.
11. Dervieux T., Orentas Lein D., Marcelletti J. et al. HPLC determination of erythrocyte methotrexate polyglutamates after low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Chem. 2003. Vol. 49. № 10. P. 1632–1641.
12. Pastore S., Stocco G., Favretto D. et al. Genetic determinants for methotrexate response in juvenile idiopathic arthritis // Front. Pharmacol. 2015. Vol. 6. ID 52.
13. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate // Rheum. Dis. Clin. North Am. 1997. Vol. 23. № 4. P. 739–755.
14. Cronstein B.N., Kramer S.B., Weissmann G. et al. Adenosine: a physiological modulator of superoxide anion generation by human neutrophils // J. Exp. Med. 1983. Vol. 158. № 4. P. 1160–1177.

Метотрексат-Эбеве

более 20 лет
клинического опыта
в ревматологии¹



Индивидуальный подход к каждому пациенту: многообразии лекарственных форм и дозировок²

Раствор для инъекций



Таблетки



- Шприцы (предварительно заполненные) с автоматической системой защиты иглы
- Флаконы

Торговое название препарата: Метотрексат-Эбеве. **Международное непатентованное название:** метотрексат. **Лекарственная форма:** таблетки, раствор для инъекций. **Регистрационный номер:** П N015225/02, П N015225/03. **Показания к применению:** (таблетки) поддерживающая терапия острого лимфобластного лейкоза; неходжкинские лимфомы; трофобластические опухоли; грибковидный микоз (далеко зашедшие стадии); ревматоидный артрит у взрослых; ювенильный артрит в форме полиартрита, при отсутствии ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); тяжелые формы псориаза у взрослых, при отсутствии ответа на другие виды терапии, включая фототерапию, ПУВА-терапию, терапию ретиноидами; (раствор для инъекций) трофобластические опухоли; острые лейкозы (особенно лимфобластный и миелобластный варианты); нейролейкемия; неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому; рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, рак кожи, рак шейки матки, рак вульвы, рак пищевода, рак почки, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак яичников, рак полового члена, ретинобластома, медуллобластома, остеогенная саркома и саркома мягких тканей; грибковидный микоз (далеко зашедшие стадии); тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит (при неэффективности стандартной терапии). **Противопоказания:** (таблетки и раствор для инъекций) повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); выраженная печеночная недостаточность; злоупотребление алкоголем; нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия); тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция; сопутствующая вакцинация живыми вакцинами; язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе; беременность; период кормления грудью; одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой кислотой; (таблетки) детский возраст до 3 лет. **Побочные эффекты, зарегистрированные часто и очень часто:** опоясывающий герпес; лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, агранулоцитоз; головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, парестезия; интерстициальный пневмонит/альвеолит (в том числе фатальный, вне зависимости от дозы и длительности терапии); стоматит, боль в области живота, потеря аппетита, тошнота и рвота (особенно в первые 24–48 ч. после начала лечения), диспепсия, диарея; повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови; развитие стеатоза, фиброза или цирроза печени, гипоальбуминемия; экзантема, эритематозная сыпь, зуд кожных покровов; снижение клиренса креатинина.

1. Метотрексат-Эбеве, таблетки 2,5мг, зарегистрирован в Австрии в 1997 году.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метотрексат-Эбеве, П N015225/02, П N015225/03.

RU1808877568 Материал предназначен для медицинских/фармацевтических работников.

ЗАО «Сандоз»
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корпус 3
Тел.: +7 (495) 660-75-09
www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis
Division



15. Haskó G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity // Trends Immunol. 2004. Vol. 25. № 1. P. 33–39.
16. Wessels J.A., Huizinga T.W., Guchelaar H.J. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // Rheumatology. 2008. Vol. 47. № 3. P. 249–255.
17. Inoue K., Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy // Drug Metab. Pharmacokinet. 2014. Vol. 29. № 1. P. 12–19.
18. Hinken M., Halwachs S., Kneuer C., Honscha W. Subcellular localization and distribution of the reduced folate carrier in normal rat tissues // Eur. J. Histochem. 2011. Vol. 55. № 1. P. e3.
19. Chango A., Emery-Fillon N., de Courcy G.P. et al. A polymorphism (80G->A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia // Mol. Genet. Metab. 2000. Vol. 70. № 4. P. 310–315.
20. Hayashi H., Tazoe Y., Tsuboi S. et al. A single nucleotide polymorphism of reduced folate carrier 1 predicts methotrexate efficacy in Japanese patients with rheumatoid arthritis // Drug Metab. Pharmacokinet. 2013. Vol. 28. № 2. P. 164–168.
21. Dervieux T., Lein D.O., Park G. et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the folate/purine synthesis pathway predict methotrexate's effects in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. Suppl. 9. P. 438.
22. Kato T., Hamada A., Mori S. et al. Genetic polymorphisms in metabolic and cellular transport pathway of methotrexate impact clinical outcome of methotrexate monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis // Drug Metab. Pharmacokinet. 2012. Vol. 27. № 2. P. 192–199.
23. Yanagimachi M., Naruto T., Hara T. et al. Influence of polymorphisms within the methotrexate pathway genes on the toxicity and efficacy of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 71. № 2. P. 237–243.
24. Bohanec Grabar P., Logar D., Lestan B. et al. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 64. № 11. P. 1057–1068.
25. Bohanec Grabar P., Leandro-Garcia L.J., Inglada-Perez L. et al. Genetic variation in the SLC19A1 gene and methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients // Pharmacogenomics. 2012. Vol. 13. № 14. P. 1583–1594.
26. Lima A., Bernardes M., Sousa H. et al. SLC19A1 80G allele as a biomarker of methotrexate-related gastrointestinal toxicity in Portuguese rheumatoid arthritis patients // Pharmacogenomics J. 2014. Vol. 15. № 6. P. 807–820.
27. Owen S.A., Hider S.L., Martin P. et al. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients // Pharmacogenomics J. 2013. Vol. 13. № 3. P. 227–234.
28. Stamp L.K., Chapman P.T., O'Donnell J.L. et al. Polymorphisms within the folate pathway predict folate concentrations but are not associated with disease activity in rheumatoid arthritis patients on methotrexate // Pharmacogenet. Genomics. 2010. Vol. 20. № 6. P. 367–376.
29. Takano M., Yumoto R., Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine // Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 109. № 1–2. P. 137–161.
30. Ameyaw M.M., Regateiro F., Li T. et al. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity // Pharmacogenetics. 2001. Vol. 11. № 3. P. 217–221.
31. De Rotte M.C., Bulatovic M., Heijstek M.W. et al. ABCB1 and ABCC3 gene polymorphisms are associated with first-year response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. 2012. Vol. 39. № 10. P. 2032–2040.
32. Drozdziak M., Rudas T., Pawlik A. et al. The effect of 3435C>T MDR1 gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2006. Vol. 62. № 11. P. 933–937.
33. Plaza-Plaza J.C., Aguilera M., Canadas-Garre M. et al. Pharmacogenetic polymorphisms contributing to toxicity induced by methotrexate in the southern Spanish population with rheumatoid arthritis // OMICS. 2012. Vol. 16. № 11. P. 589–595.
34. Lee S.H., Lee M.S., Lee J.H. et al. MRP1 polymorphisms associated with citalopram response in patients with major depression // J. Clin. Psychopharmacol. 2010. Vol. 30. № 2. P. 116–125.
35. Ranganathan P., Culverhouse R., Marsh S. et al. Methotrexate (MTX) pathway gene polymorphisms and their effects on MTX toxicity in Caucasian and African American patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2008. Vol. 35. № 4. P. 572–579.
36. Cherrington N.J., Hartley D.P., Li N. et al. Organ distribution of multidrug resistance proteins 1, 2, and 3 (Mrp1, 2, and 3) mRNA and hepatic induction of Mrp3 by constitutive androstane receptor activators in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 300. № 1. P. 97–104.
37. Van Aubel R.A., Smeets P.H., Peters J.G. et al. The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. № 3. P. 595–603.
38. Doyle L., Ross D.D. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) // Oncogene. 2003. Vol. 22. № 47. P. 7340–7358.
39. Maliepaard M., Scheffer G.L., Faneyte I.F. et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues // Cancer Res. 2001. Vol. 61. № 8. P. 3458–3464.
40. Volk E.L., Schneider E. Wild-type breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) is a methotrexate polyglutamate transporter // Cancer Res. 2003. Vol. 63. № 17. P. 5538–5543.
41. Van der Heijden J.W., Oerlemans R., Tak P.P. et al. Involvement of breast cancer resistance protein expression



- on rheumatoid arthritis synovial tissue macrophages in resistance to methotrexate and leflunomide // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. № 3. P. 669–677.
42. Lv X., Zhang Y., Zeng F. *et al.* The association between the polymorphism rs2231142 in the ABCG2 gene and gout risk: a meta-analysis // *Clin. Rheumatol.* 2014. Vol. 33. № 12. P. 1801–1805.
 43. Zhang L., Spencer K.L., Voruganti V.S. *et al.* Association of functional polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations: the PAGE Study // *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 177. № 9. P. 923–932.
 44. Fung K.L., Gottesman M.M. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1794. № 5. P. 860–871.
 45. Stamp L.K., Roberts R.L. Effect of genetic polymorphisms in the folate pathway on methotrexate therapy in rheumatic diseases // *Pharmacogenomics J.* 2011. Vol. 12. № 10. P. 1449–1463.
 46. Wessels J.A., de Vries-Bouwstra J.K., Heijmans B.T. *et al.* Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single-nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 4. P. 1087–1095.
 47. Milic V., Jekic B., Lukovic L. *et al.* Association of dihydrofolate reductase (DHFR)-317AA genotype with poor response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012. Vol. 30. № 2. P. 178–183.
 48. Grabar P.B., Rojko S., Logar D. *et al.* Genetic determinants of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms in the adenosine pathway // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 5. P. 931–932.
 49. Van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J. *et al.* Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity // *Semin. Arthritis Rheum.* 1998. Vol. 27. № 5. P. 277–292.
 50. Xiao H., Xu J., Zhou X. *et al.* Associations between the genetic polymorphisms of MTHFR and outcomes of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010. Vol. 28. № 5. P. 728–733.
 51. Mena J.P., Salazar-Paramo M., Gonzalez-Lopez L. *et al.* Polymorphisms C677T and A1298C in the MTHFR gene in Mexican patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: implication with elevation of transaminases // *Pharmacogenomics J.* 2011. Vol. 11. № 4. P. 287–291.
 52. Choe J.Y., Lee H., Jung H.Y. *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, C677T and A1298C, are associated with methotrexate-related toxicities in Korean patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32. № 6. P. 1837–1842.
 53. Spyridopoulou K.P., Dimou N.L., Hamodrakas S.J. *et al.* Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and their association with methotrexate toxicity: a meta-analysis // *Pharmacogenet. Genomics.* 2012. Vol. 22. № 2. P. 117–133.
 54. Matsuo K., Suzuki R., Hamajima N. *et al.* Association between polymorphisms of folate- and methionine-metabolizing enzymes and susceptibility to malignant lymphoma // *Blood.* 2001. Vol. 97. № 10. P. 3205–3209.
 55. Berkun Y., Abou Atta I., Rubinow A. *et al.* 2756GG genotype of methionine synthase reductase gene is more prevalent in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and is associated with methotrexate-induced nodulosis // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. № 8. P. 1664–1669.
 56. Wessels J.A., Kooloos W.M., De Jonge R. *et al.* Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 9. P. 2830–2839.

Pharmacogenetics – Instrument for Prognosis of the Efficacy and Safety of Methotrexate

Ye.V. Arsenyev, P.O. Kozhevnikova, I.S. Dydykina, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

Despite the widespread integration of new genetically engineered biological products, methotrexate (MT) remains the primary tool in determining the treatment strategy for rheumatoid arthritis. MT is characterized by the best ratio of effectiveness and safety in comparison with other disease-modifying antirheumatic drug. However, the high incidence of adverse drug reactions (ADR), resistance to therapy is often the main reason for drug withdrawal. The effectiveness of MT and the frequency of ADR is determined primarily by the genetic characteristics of the patient and the body's ability to metabolize the drug. Depends on the method of administration and dose of the drug. The article summarizes new data demonstrating the relationship between the polymorphism of genes that determine the activity of enzymes and the effectiveness of methotrexate, as well as the risk of the toxic properties of the drug.

Key words: methotrexate, pharmacogenomics, gene polymorphism, rheumatoid arthritis



Проблема инфекций нижних дыхательных путей в ревматологии: актуальность и пути решения

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

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

Для цитирования: Белов Б.С., Буханова Д.В., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В. Проблема инфекций нижних дыхательных путей в ревматологии: актуальность и пути решения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 58–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-58-66

Инфекции нижних дыхательных путей превалируют среди больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ).

*Наиболее реальным возбудителем пневмонии как в общей популяции, так и в популяции ИВРЗ по-прежнему считается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*).*

В статье приведены частота и факторы риска развития пневмонии при разных ИВРЗ. Представлены основные клинические характеристики, подходы к терапии и профилактике патологии в рамках пневмоцистной и цитомегаловирусной инфекций. Подчеркнута значимость вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции у пациентов с ИВРЗ.

Ключевые слова: ревматические заболевания, инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, клинические проявления, лечение, профилактика

Пневмония

Инфекция нижних дыхательных путей (ИНДП) – распространенное явление как в общей популяции, так и в популяции с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Согласно статистике, в России с 2017 по 2018 г. заболеваемость пневмонией повысилась с 457,6 до 514,4 на 100 тыс. человек во всех возрастных группах [1]. Однако официальные цифры не отражают истинной картины. Так, согласно расчетам, встречаемость пневмонии достигает 14–15%, что составляет 1,5 млн больных в год [2].

В структуре инфекционных осложнений у больных ИВРЗ на долю пневмонии приходится от 22 до 67% [3–6]. В ходе ретроспективного когортного исследования британские ученые установили значимое возрастание риска развития инвазивной пневмококковой инфекции, включая пневмонию, среди стационарного контингента с ревматоидным артритом (РА) (отношение шансов (ОШ) 2,47 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 2,41–2,52), системной красной волчанкой (ОШ 5,0 (95% ДИ 4,6–5,4)), узелковым полиартериитом (ОШ 5,0 (95%

ДИ 4,0–6,0)), системной склеродермией (ОШ 4,2 (95% ДИ 3,8–4,7)), синдромом Шегрена (ОШ 3,2 (95% ДИ 2,9–3,5)), анкилозирующим спондилитом (ОШ 1,96 (95% ДИ 1,07–3,30)) [7].

У больных РА частота развития пневмонии составляет 2,4–8,3% случаев, или 5,9–17,0 на 1 тыс. пациенто-лет, летальность от таковой – 8–22% случаев, среди больных ИВРЗ – 11–22% [3, 4, 6, 8–10].

Этиология пневмонии непосредственно связана с микрофлорой, которая колонизирует слизистые оболочки верхних отделов дыхательных путей. Однако развитие воспалительной реакции способны вызвать лишь микроорганизмы с повышенной вирулентностью. В роли наиболее значимого возбудителя пневмонии в общей популяции по-прежнему выступает *Streptococcus pneumoniae*. Данный возбудитель наряду с *Legionella* spp., *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* признан этиологическим агентом внебольничной пневмонии, при которой летальность наиболее высока [11].

Примечательно, что среди пациентов со сниженным иммунитетом степень риска развития ИНДП неодинакова. Это объясняется рядом факторов, наиболее важными из которых считаются нейтропения, аспирация, тип и выраженность иммунологических расстройств,



а также эпидемиологическая ситуация в регионе.

Анализ результатов наблюдения, проведенного F. Wolfe и соавт., свидетельствует, что за три года из 16 788 пациентов с РА госпитализировано по поводу пневмонии 644 [9]. Общее количество госпитализаций – 749. Частота новых случаев развития пневмонии составила 17,0 на 1 тыс. пациенто-лет, при этом 19,2 на 1 тыс. пациенто-лет среди мужчин и 17,3 на 1 тыс. пациенто-лет среди женщин. У лиц в возрасте от 75 до 84 лет частота развития пневмонии была максимальной – 21,0 на 1 тыс. пациенто-лет. В качестве прогностических факторов развития заболевания фигурировали увеличение возраста пациентов на десять лет (относительный риск (ОР) 1,3 (95% ДИ 1,3–1,4)), курение (ОР 1,3 (95% ДИ 1,1–1,5)), наличие сахарного диабета (ОР 2,0 (95% ДИ 1,6–2,5)), перенесенный инфаркт миокарда (ОР 2,1 (95% ДИ 1,7–2,6)), предшествующие заболевания легких (ОР 3,8 (95% ДИ 3,2–4,4)). Риск развития пневмонии также повышался с длительностью РА на каждые десять лет (ОР 1,1 (95% ДИ 1,0–1,2)) и при назначении нового базисного противовоспалительного препарата (БПВП) или генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) (ОР 1,1 (95% ДИ 1,1–1,2)). Увеличение на один балл оценки здоровья по HAQ ассоциировалось с возрастанием ОР до 2,0 (95% ДИ 1,8–2,2). Ковариантный анализ показал, что назначение глюкокортикостероидов (ГКС) увеличивало риск развития пневмонии (ОР 1,7 (95% ДИ 1,5–2,1)). При этом последний во многом зависел от дозы препаратов. В частности, при суточной дозе ГКС ≤ 5 мг ОР составил 1,4 (95% ДИ 1,1–1,6), 5–10 мг – 2,1 (95% ДИ 1,7–2,7), ≥ 10 мг – 2,3 (95% ДИ 1,6–3,2). Применение лефлуномида повышало риск до 1,3 (95% ДИ 1,0–1,5), в то время как назначение сульфасалазина снижало его до 0,7 (95% ДИ 0,4–1,0). Многофакторный анализ подтвердил значимость

в развитии пневмонии у больных РА таких факторов, как возраст (ОР 1,3), наличие в анамнезе заболевания легких (ОР 2,9) и сахарного диабета (ОР 1,5), применение ГКС (ОР 1,7), значение HAQ (ОР 1,5) ($p < 0,001$ во всех вышеприведенных случаях), количество БПВП и ГИБП (ОР 1,1; $p = 0,02$) [12].

В исследовании, выполненном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, у пациентов с РА выявлены такие факторы риска развития пневмонии, как высокая активность воспалительного процесса (ОШ 15,5 (95% ДИ 5,3–45,1); $p < 0,001$), наличие хронических заболеваний легких (ОШ 7,4 (95% ДИ 1,4–39,9); $p = 0,01$), отсутствие приема БПВП (ОШ 5,6 (95% ДИ 2,3–14,1); $p < 0,001$) и применение ГКС в качестве монотерапии (ОШ 6,4 (95% ДИ 1,8–23,1); $p = 0,005$). Следует отметить, что при сочетании первого и третьего факторов риск развития пневмонии увеличивался до 19,3 [13]. Влияние приема БПВП на частоту развития ИНДП у больных РА изучали Р. Соупе и соавт. [14]. В исследование были включены 1522 пациента. Наблюдение за ними проводилось в одной поликлинике в течение календарного года. Частота ИНДП, которые потребовали госпитализации, составила 2,3%, при лечении метотрексатом (МТ) – 2,8% ($p = 0,78$). Логистический моновариантный регрессионный анализ выявил следующие значимые факторы риска развития ИНДП: пожилой возраст ($p = 0,013$), мужской пол ($p = 0,022$), применение ГКС ($p = 0,041$), отсутствие лечения БПВП ($p = 0,019$). Достоверных данных, свидетельствующих об ассоциации курения, назначения МТ или иных БПВП с частотой госпитализаций или смертей от инфекций органов дыхания, авторами не получено. По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного в клинике Мейо, у больных РА с интерстициальным поражением легких частота инфекционной пневмонии достигала 3,9 на

100 пациенто-лет. Встречаемость инфекционных осложнений при организованной интерстициальной пневмонии была значимо выше, чем при обычной интерстициальной или неспецифической интерстициальной пневмонии, – 27,1 против 7,7 и 5,5 на 100 пациенто-лет ($p < 0,001$) [15].

Активное внедрение ГИБП в клиническую практику существенно повысило значимость проблемы развития пневмонии и других коморбидных инфекций при ИВРЗ [16].

Среди больных РА, включенных в германский регистр RABBIT, развитие ИНДП значимо чаще наблюдали при лечении инфликсимабом (ИНФ) (ОР 4,62 (95% ДИ 1,4–9,5)) и этанерцептом (ОР 2,81 (95% ДИ 1,2–7,4)), чем при использовании традиционных БПВП [17]. В исследовании С. Salliot и соавт. среди получавших ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО-альфа) инфекции зафиксированы в 34,5% случаев, тяжелые – в 17,0% [18]. При сравнении с периодом до начала терапии ГИБП относительный риск развития серьезных коморбидных инфекций на фоне применения иФНО-альфа возрос в 3,1 раза. Самыми частыми были инфекции верхних и нижних дыхательных путей – 35,6 и 21,4% случаев соответственно. На долю ИНДП приходилось 19,1% из 47 случаев серьезных коморбидных инфекций. При сопоставлении трех препаратов из группы иФНО-альфа максимальное число инфекций (включая ИНДП) наблюдали при лечении ИНФ. С помощью мультифакториального анализа определены основные факторы риска развития коморбидных инфекций при использовании иФНО-альфа: оперативное вмешательство на суставах (ОР 2,07 (95% ДИ 1,43–2,98); $p < 0,001$) и суммарная доза ГКС (ОР 1,28 (95% ДИ 1,04–1,59); $p = 0,02$).

Согласно данным испанского регистра BIOBADASER, при лечении иФНО-альфа больных РА пневмонии были наиболее значимыми инфекционными осложнениями

Ревматология



в отношении таких показателей, как морбидность и смертность. Таковые развивались в 11% случаев [19].

Согласно данным семилетнего наблюдения за 20 814 больными РА, проведенного M. Lane и соавт., частота серьезных коморбидных инфекций, потребовавших госпитализации, составила 7%. К значимым факторам риска развития тяжелых коморбидных инфекций были отнесены применение ГКС (ОР 2,14 (95% ДИ 1,88–2,43)) или ИФНО-альфа (ОР 1,24 (95% ДИ 1,02–1,50)). Наиболее частой вне зависимости от вида применяемого лечения была пневмония [20].

Исследование, посвященное изучению безопасности ритуксимаба (РТМ) у 3194 пациентов с РА (включая 627 больных с длительностью терапии более пяти лет), продемонстрировало, что частота развития серьезных коморбидных инфекций достигла 3,94 на 100 пациенто-лет. При этом пневмония была наиболее частым серьезным инфекционным осложнением (2%) [21].

Японские исследователи установили, что интенсивное внедрение в клиническую практику ингибитора интерлейкина 6 тоцилизумаба (ТЦЗ) повлекло за собой значимое увеличение числа серьезных ИНДП. Среди получавших ТЦЗ отмечено троекратное повышение частоты развития серьезных респираторных инфекций по сравнению с контрольной группой – 1,77 и 0,53 на 100 пациенто-лет соответственно. При стандартизации выборок по полу и возрасту в группе ТЦЗ зафиксировано увеличение риска возникновения серьезных ИНДП в 3,64 раза (95% ДИ 2,56–5,01) [22]. При формировании антибактериальной защиты макроорганизма особая роль отводится интерлейкину 6. С одной стороны, являясь эндогенным пирогеном, он инициирует повышение температуры тела, с другой – стимулирует продукцию белков острой фазы. Вследствие этого при лечении ТЦЗ больных РА клинические (лихорадка, слабость) и лабораторные (повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного

белка) показатели инфекционного процесса могут быть стертыми или отсутствовать. Следовательно, необходимо сохранять высокую степень настороженности с целью раннего выявления инфекционных осложнений.

В качестве казуистики описаны два случая тяжелой пневмонии с минимальными клиническими проявлениями вначале и развитием шокового состояния в течение первых суток терапии ТЦЗ [23].

У больных системной красной волчанкой пневмония развивается достаточно часто (до 36%) и является одной из наиболее значимых причин летального исхода. Ведущим этиологическим фактором пневмонии при системной красной волчанке является *St. pneumoniae*. В ретроспективном исследовании, выполненном в Дании, установлено, что частота инвазивных пневмококковых инфекций, включая пневмонию, среди больных системной красной волчанкой в 13 раз превышала таковую в популяции (210,0 и 15,6 на 10 тыс. пациенто-лет). По мнению авторов, данное обстоятельство является весомым аргументом в пользу вакцинации против пневмококковой инфекции всех пациентов с системной красной волчанкой [24].

Согласно данным R. Narata и соавт., частота внебольничной пневмонии у больных системной красной волчанкой составила 10,3% [25]. Средний возраст пациентов – 38,0 ± 11,5 года, средняя продолжительность заболевания к моменту развития пневмонии – 35,0 ± 54,5 месяца. Более чем в половине случаев (58,9%) пневмония была зафиксирована на первом году заболевания, в 11 из них развитие пневмонии совпало с дебютом системной красной волчанки, в 22 – средняя продолжительность болезни составила 4,5 ± 3,6 месяца. Ведущими клиническими симптомами были фебрильная лихорадка (83,9%) и кашель (58,9%), реже встречались одышка (28,6%) и боли в грудной клетке при вдохе (8,9%). У пяти (8,9%) пациентов не было выявлено ни одного легочного симптома, но обнаружены рентгено-

логические признаки пневмонии. На рентгенограммах органов грудной клетки наиболее часто встречались локализованные очаги инфильтрации легочной ткани (35,7% случаев), несколько реже – двусторонняя или многодолевая инфильтрация (25,0%). Двусторонняя интерстициальная инфильтрация выявлялась в 12,5% случаев. У пяти пациентов, в том числе у трех с нокардиозом, обнаружены очаги распада легочной ткани.

Осложнения пневмонии зафиксированы у 26 (46,4%) больных. Наиболее часто отмечалась дыхательная недостаточность, потребовавшая искусственной вентиляции легких, – 15 случаев. Зарегистрированы также острый респираторный дистресс-синдром взрослых (четыре случая) и септический шок (два случая).

Предикторами смерти от пневмонии у пациентов с системной красной волчанкой признаны большая суточная и кумулятивная доза ГКС (в среднем 41,3 ± 16,0 мг/сут и 596,3 ± 232,6 мг), а также высокая активность патологии по MEX-SLEDAI (8,13 ± 6,32 балла) и применение искусственной вентиляции легких. Однако при многофакторном анализе сохранили значимость только применение искусственной вентиляции легких (p = 0,024) и ГКС в дозе ≥ 15 мг/сут (p = 0,045). Частота летальных исходов составила 26,8%.

Американские исследователи установили, что у больных системной красной волчанкой с повышенным риском развития пневмонии были связаны такие факторы, как мужской пол (ОШ 2,7 (95% ДИ 0,98–6,80); p = 0,03), нефрит в анамнезе (ОШ 2,3 (95% ДИ 1,1–4,7); p = 0,02), лейкопения (ОШ 2,1 (95% ДИ 1,0–4,4); p = 0,04), лечение иммуносупрессивными препаратами (циклофосфамидом (ЦФ), азатиоприном, МТ и циклоспорином А) (ОШ 2,7 (95% ДИ 1,2–6,7); p = 0,01) и наличие аллеля гена ФНО-альфа-238А (ОШ 4,0 (95% ДИ 1,5–9,8)). Не обнаружено достоверной ассоциации частоты развития пневмонии с возрастом, продолжительностью болезни, приемом ГКС или гидро-



ксихлорохина, курением, а также вариациями аллелей MBL2 или FCGR2A [26].

По данным специалистов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, факторами риска развития пневмонии у больных системной красной волчанкой были высокая активность воспалительного процесса (ОШ 11,6 (95% ДИ 3,2–41,3); $p < 0,001$), отсутствие лечения цитотоксиками (ОШ 10,5 (95% ДИ 3,3–43,3); $p < 0,001$) и прием ГКС в дозе > 20 мг/сут (ОШ 11,9 (95% ДИ 7,3–43,3); $p < 0,001$). Сочетание первого и второго факторов приводило к четырехкратному увеличению риска развития пневмонии (ОШ 48,0; $p < 0,001$) [13].

В ходе многоцентрового исследования EUSTAR показано, что у пациентов с системной склеродермией наиболее частой (11,1%) серьезной инфекцией была пневмония, которая стала причиной смерти в 4% случаев [27]. Развитие пневмонии у таких пациентов могло быть обусловлено не только сниженной вентиляционной способностью легких, но и нарушением функции пищевода с последующей аспирацией содержимого, применением препаратов с выраженным цитотоксическим эффектом (ЦФ, микофенолата мофетила (ММФ), РТМ) [28–30].

В настоящее время иммуносупрессивная терапия позволяет достигнуть ремиссии у 80–85% больных ANCA-ассоциированными васкулитами (гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, или синдром Черджа – Стросс). В то же время прослеживается ассоциация указанного лечения с нарастанием числа серьезных инфекций. Так, согласно результатам исследования EUVAS, включавшего 524 больных ANCA-ассоциированными васкулитами, инфекции были причиной смерти в 71% случаев. При этом поражении нижних дыхательных путей – наиболее частым (24%) серьезным инфекционным осложнением. В связи с этим авторы указали на необходимость вакцинации

таких больных, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции [31].

У 489 пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами частота серьезных коморбидных инфекций через год, три и пять лет наблюдения составила 22, 23 и 26%. При этом ИНДП были наиболее частым (42%) осложнением, особенно в течение первых трех месяцев [32]. Анализ госпитальной летальности, выполненный индийскими учеными, свидетельствует, что инфекции были ведущей причиной смерти больных полимиозитом (63,2% случаев). При этом в перечне инфекционных осложнений первое место занимали пневмонии (54,2%) [33]. Как следует из вышеизложенного, наряду с пневмококковыми пневмониями у больных ИВРЗ, особенно на фоне активной терапии ГИБП, могут развиваться ИНДП, обусловленные иными, в том числе оппортунистическими, инфекциями.

Пневмоцистоз

Возбудитель пневмоцистоза – *Pneumocystis jirovecii* (ранее *P. carinii*). Это внеклеточный возбудитель с преимущественной тропностью к легочной ткани, который поражает пневмоциты первого и второго порядка. *P. jirovecii* широко распространен и выделяется повсеместно. Источник инфекции – больной или носитель (до 10% здоровых лиц). Частота колонизации *P. jirovecii* у больных ИВРЗ составляет от 11 до 28,5%. В качестве факторов риска пневмоцистной колонизации фигурируют ИВРЗ (ОР 15,1; $p < 0,001$), возраст старше 60 лет (ОР 3,13; $p = 0,015$), низкое содержание CD4⁺ Т-лимфоцитов (ОР 0,9 (95% ДИ 0,80–0,99)), высокие суточные дозы ГКС (ОР 1,6 (95% ДИ 1,1–2,3)), терапия ИНФ (ОР 3,6; $p < 0,003$) [34–37]. По данным метаанализа, включавшего 11 905 пациентов с ИВРЗ, частота развития пневмоцистной пневмонии у лиц с гранулематозом с полиангиитом составила 12%, полимиозитом – 6%, системной красной волчанкой – 5%, РА – 1%. Частота лечения в стационаре

по поводу пневмоцистной пневмонии также была максимальной среди больных гранулематозом с полиангиитом – 89 на 10 тыс. госпитализаций в год. Для других ИВРЗ значения рассматриваемого показателя были следующими: узелковый полиартериит – 65, воспалительные миопатии – 27, системная красная волчанка – 12, системная склеродермия – восемь, РА – два [38].

Высокая активность болезни, патология почек, интерстициальный легочный фиброз, большая суточная доза ГКС, лимфопения и низкое количество CD4⁺ Т-клеток рассматриваются как факторы риска развития пневмоцистной пневмонии у больных системной красной волчанкой и полимиозитом. Возникновение пневмоцистной пневмонии у больных РА ассоциируется исключительно с приемом иммуносупрессивных препаратов, включая МТ, иФНО-альфа и ТЦЗ. Описаны также случаи развития пневмоцистной пневмонии у пациентов с гранулематозом с полиангиитом, системной красной волчанкой и РА при лечении РТМ [39–41]. Для пневмоцистной пневмонии характерны острое начало, лихорадка, боль в грудной клетке, нарастающее тахипноэ, сухой непродуктивный кашель при скудности данных физикального исследования. В отсутствие лечения симптоматика быстро прогрессирует вплоть до тяжелой дыхательной недостаточности и летального исхода. При проведении рентгенологического исследования или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки обнаруживаются диффузные билатеральные прикорневые инфильтраты, распространяющиеся от корней легких к периферии. Участки повышенной пневматизации сочетаются с перибронхиальной инфильтрацией (так называемые матовые стекла, ватные легкие, легкие сквозь вуаль и т.д.). Длительное время после перенесенной пневмоцистной пневмонии на рентгенограммах определяется деформированный легочный рисунок за счет пневмофиброза. Наблюдение за динамикой процесса наряду с интерстициальным

Ревматология



Таблица 1. Рекомендации по профилактике пневмоцистной пневмонии у больных системными ИВРЗ

Заболевание	Необходимость профилактики	Показания для назначения	Особые факторы
Гранулематоз с полиангиитом	Необходима	Все больные в период индукционной терапии	–
Системная красная волчанка	Условно необходима*	Высокие дозы ГКС	Лимфопения** Низкое количество CD4 ⁺ *** Иммуносупрессивные схемы терапии
Полимиозит	Условно необходима*	Высокие дозы ГКС	Лимфопения** Низкое количество CD4 ⁺ **** Тяжелые формы болезни
Узелковый полиартериит, ANCA-ассоциированный васкулит	Условно необходима*	Индукционная терапия и/или высокие дозы ГКС	Лимфопения** Низкое количество CD4 ⁺ ****
Ревматоидный артрит	Не требуется	–	–
Гигантоклеточный артериит	Не требуется	–	–
Системная склеродермия	Не требуется	–	–

* Существует недостаточно доказательств для широкого применения, поэтому вопрос о профилактике решается в индивидуальном порядке, принимая во внимание вышеуказанные особые факторы.

** При уровне лимфоцитов < 500 клеток/мл.

*** При содержании CD4⁺ < 350 клеток/мл.

**** При содержании CD4⁺ < 200 клеток/мл.

поражением подтверждает паренхиматозную природу пневмонии. Указанные рентгенологические изменения, равно как и клиническая картина, могут совпадать с таковыми у больных РА с феноменом метотрексатного пневмонита.

Диагноз верифицируют с помощью рентгенологических или КТ-признаков пневмонии в сочетании с выявлением *P. jirovecii* с помощью микроскопии или гистологическом исследовании материала для биопсии или полимеразной цепной реакции.

Неблагоприятными прогностическими факторами у лиц с пневмоцистной пневмонией, развившейся на фоне ИВРЗ, признаны низкие значения сывороточного альбумина и холинэстеразы, сниженный альвеолярно-артериальный градиент по кислороду при оценке газообмена в легких, интратрахеальная интубация и необходимость пребывания в блоке интенсивной терапии.

Показатели госпитальной летальности при пневмоцистной пневмонии в зависимости от фонового ИВРЗ следующие: при гранулематозе с полиангиитом – 62,5%, воспалительной миопатии – 57,7%, узелковом полиартериите – 47,6%, системной красной волчанке – 46,3%, РА – 30,8%, системной склеродермии – 16,7% [33]. Смертность

от пневмоцистной пневмонии среди ВИЧ-негативных пациентов втрое превышает таковую среди больных СПИДом – 30–60 и 10–20% соответственно [42, 43].

В связи со сказанным разработка международного консенсуса по профилактике пневмоцистной пневмонии с четким определением показаний и лекарственных схем крайне актуальна [44]. Наиболее надежные данные в поддержку необходимости профилактики пневмоцистной пневмонии получены в отношении больных гранулематозом с полиангиитом.

Эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) поддерживают профилактику заболевания с использованием ко-тримоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг ежедневно) для всех пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами, получающих терапию ЦФ, в отсутствие противопоказаний [45].

В то же время низкая частота пневмоцистной пневмонии в США и Европе среди больных другими ИВРЗ свидетельствует о том, что всеобщая рутинная профилактика данной инфекции неоправдана, а широкое применение с этой целью ко-тримоксазола может изменить соотношение «польза/риск» в сторону второго [46].

В настоящее время опубликованы алгоритмы профилактики пневмоцистной пневмонии ряда групп исследователей [47–49]. В частности, в табл. 1 представлены рекомендации американских авторов, которые предлагают не назначать профилактику пневмоцистной пневмонии больным РА, гигантоклеточным артериитом и системной склеродермией [46].

В то же время в рекомендациях, подготовленных экспертами группы ISMIR, профилактика пневмоцистной пневмонии показана всем больным РА при содержании CD4⁺-клеток < 200/мкл или лимфоцитов < 500/мкл с обязательным мониторингом нежелательных реакций терапии. Кроме того, больные РА с тремя и более факторами риска (возраст старше 65 лет, число лимфоцитов > 500/мкл, но < 1500/мкл, прием иммунодепрессантов и/или ГКС более трех месяцев, применение ГИБП в анамнезе, сопутствующие заболевания легких, снижение содержания сывороточного альбумина или иммуноглобулина G) требуют особого внимания и рассматриваются в качестве кандидатов для первичной профилактики пневмоцистной пневмонии в индивидуальном порядке [50].

С учетом результатов крупного наблюдательного исследования [51], в 2018 г. K. Winthrop и J. Baddley



предложили алгоритм профилактики пневмоцистной пневмонии в зависимости от нозологии, дозы и длительности приема ГКС (табл. 2). Поскольку эти рекомендации основаны на ограниченных данных и мнении экспертов, необходимо проведение дальнейших исследований в данной области [52]. Следует отметить, что все вышеуказанные алгоритмы требуют обсуждения и подлежат доработке по мере накопления данных в области профилактики пневмоцистной пневмонии у больных ИВРЗ.

Цитомегаловирусная инфекция

Китайские исследователи проанализировали данные 62 больных ИВРЗ с активной цитомегаловирусной инфекцией, включая цитомегаловирусную пневмонию. Последней страдали 14 пациентов. Наиболее частым фоновым заболеванием была системная красная волчанка (41,9%), далее по значимости следовали синдром Шегрена (16,1%) и системный васкулит (12,9%). Факторами риска развития цитомегаловирусной инфекции при ИВРЗ были лимфопения, низкое содержание CD4⁺-лимфоцитов, применение ГКС, ЦФ или ММФ, сочетанное применение двух и более препаратов с иммуносупрессивным действием, тяжелая сопутствующая инфекция [53]. Основным клиническим симптомом цитомегаловирусной пневмонии, обнаруженный практически у 100% больных, – сильный приступообразный сухой или малопродуктивный коклюшеподобный кашель.

Одним из ранних и наиболее постоянных признаков заболевания является одышка, которая носит инспираторный или смешанный характер, вначале появляется при физической нагрузке, затем – в покое. Одышка постоянная, умеренная (в отличие от пневмоцистной пневмонии), но значительно возрастающая при минимальной нагрузке.

При цитомегаловирусной инфекции пневмония лишь одно из проявлений генерализованного заболевания. Нередко поражение легких сочетается с патологией других

Таблица 2. Назначение и прекращение профилактики пневмоцистной пневмонии при лечении ГКС в разных дозах

Заболевание	Доза ГКС, мг/сут		
	15–30*	> 30*	< 15
Гранулематоз с полиангиитом	Назначение профилактики	Назначение профилактики	Прекращение профилактики**
Микроскопический полиангиит	Назначение профилактики	Назначение профилактики	Прекращение профилактики**
Системная склеродермия	Назначение профилактики***	Назначение профилактики	Прекращение профилактики
Полимиозит	Назначение профилактики***	Назначение профилактики	Прекращение профилактики
Системная красная волчанка	Профилактика не требуется	Назначение профилактики	Прекращение профилактики
Ревматоидный артрит	Профилактика не требуется	Назначение профилактики	Прекращение профилактики

* Учитывается длительное применение ГКС ≥ 4 недель.

** При наличии двух дополнительных факторов риска на момент прекращения: исходная лимфопения, низкое количество CD4⁺, применение ЦФ, иФНО-альфа или РТМ, начальная доза ГКС > 60 мг.

*** При наличии по крайней мере одного дополнительного фактора риска: исходная лимфопения, низкое количество CD4⁺, применение ЦФ, иФНО-альфа или РТМ, начальная доза ГКС > 60 мг.

органов (энтероколит, эзофагит, гепатит, ретинит, полирадикуллопатия). Для цитомегаловирусной пневмонии характерно длительное рецидивирующее течение с постепенным нарастанием тяжести заболевания. При несвоевременной постановке диагноза, непроведении этиотропной терапии, присоединении бактериальной инфекции возможно развитие симптомов дыхательной недостаточности, нарастающего респираторного дистресс-синдрома с высокой вероятностью летального исхода.

При проведении КТ наблюдаются изменения легочной ткани по типу матового стекла, ее уплотнение, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, интерстициальная сетчатость без эмфиземы, очаговые и мелкофокусные изменения. Для лечения манифестной цитомегаловирусной инфекции показаны противовирусные препараты ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Их эффективность доказана в многочисленных исследованиях. Противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) малоэффективны в отношении цитомегаловируса, поэтому не должны применяться при манифестной форме заболевания.

Вакцинация

Антиинфекционные препараты не позволяют решить все проблемы с пневмонией в частности и инфекциями в целом. Выходом из сложившейся ситуации может быть создание, совершенствование и активное использование в клинической практике вакцин.

В ходе многочисленных исследований продемонстрирована иммуногенность и безопасность вакцины против гриппа и пневмококковой инфекции при многих ИВРЗ. Так, в исследовании, выполненном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, продемонстрирована абсолютная клиническая эффективность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа и положительная иммунная реакция на нее. В исследование было включено 126 лиц. 52 из них – пациенты с ревматоидным артритом, 34 – с анкилозирующим спондилитом. Группу контроля составили 40 человек. Среди больных доля ответивших на вакцину составила 70%, в группе контроля – 75%. Терапия иФНО-альфа и МТ не оказывала значимого влияния на поствакцинальный ответ. У большинства (77,4%) обследованных в поствакцинальный период симптомов не отмечено. Локальные реакции



и общие реакции низкой степени зафиксированы в 15,0 и 7,6% случаев соответственно. Поствакцинальные реакции характеризовались как типичные, в течение суток исчезали без дополнительных корригирующих мероприятий. За весь период наблюдения случаев обострения ревматоидного артрита или анкилозирующего спондилита либо развития новых клинически значимых аутоиммунных феноменов не зафиксировано [54]. Результаты другой нашей работы свидетельствовали о достаточной иммуногенности, клинической эффективности и хорошей переносимости 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у 110 испытуемых, включая 79 больных РА. В течение 24 месяцев наблюдения клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано. Через три месяца после вакцинации у больных РА и в группе контроля отмечено более чем двукратное повышение содержания пневмококковых антител. Несмотря на снижение их концентрации к 12-му месяцу, она сохранялась на должном уровне. К 24-му месяцу таковая значимо повысилась. Во всех случаях течение

поствакцинального периода было благоприятным. У 72 (65%) лиц нежелательные реакции на вакцину отсутствовали. У 38 (35%) отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи до 2 см в месте инъекции, субфебрилитет. Указанные реакции расценены как типичные поствакцинальные. Они не были связаны с проводимой терапией, не требовали изменения схемы лечения РА и регрессировали в течение суток без применения дополнительных мер. Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств не отмечено [55].

Согласно современным рекомендациям EULAR [56], иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами показана для большинства больных ИВРЗ, что объясняется высоким риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей в данной популяции. Для достижения оптимального иммунного ответа у пациентов с ИВРЗ вакцинацию следует проводить до назначения ГИБП. При необходимости ее можно проводить во время терапии как БПВП, так и ГИБП. Больным ИВРЗ, которым показан РТМ, вакцинация должна

проводиться до начала лечения, поскольку препарат ингибирует гуморальный ответ после введения указанных вакцин [57–59]. Если же таковая уже проводится, вакцинация выполняется как минимум через шесть месяцев от начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за четыре недели до следующего курса.

Заключение

В современных условиях проблема ИНДП у больных ИВРЗ представляется весьма актуальной. Поэтому необходимо продолжать исследование различных ее аспектов, в том числе эффективности и безопасности вакцинации, в рамках единой научной программы с дальнейшей разработкой клинических рекомендаций по курации этой категории пациентов. ☺

Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Литература

1. <https://news.ru/russia/vy-rossii-vyrosla-zabolevaemost-pnevmoniej/>. Дата обращения 18.01.2020.
2. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: «bene dignoscitur, bene curator» // Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 3. С. 55–60.
3. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2007. Vol. 46. № 7. P. 1157–1160.
4. Yun H., Xie F., Delzell E. et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare // Arthritis Rheumatol. 2016. Vol. 68. № 1. P. 56–66.
5. Mori S., Yoshitama T., Hidaka T. et al. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: a multicenter retrospective cohort study in Japan // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 6. P. e0179179.
6. Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2008. Vol. 35. № 3. P. 387–393.
7. Wotton C.J., Goldacre M.J. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses // J. Epidemiol. Community Health. 2012. Vol. 66. № 12. P. 1177–1181.
8. Koivuniemi R., Leirisalo-Repo M., Suomalainen R. et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study // Scand. J. Rheumatol. 2006. Vol. 35. № 4. P. 273–276.
9. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 1994. Vol. 37. № 4. P. 481–494.
10. Yazici Y., Curtis J.R., Ince A. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 2. P. 198–205.
11. Yoo H.G., Yu H.M., Jun J.B. et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide // Mod. Rheumatol. 2013. Vol. 23. № 4. P. 709–715.
12. Wolfe F., Caplan L., Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 2. P. 628–634.
13. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
14. Coyne P., Hamilton J., Heycock C. et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2007. Vol. 34. № 9. P. 1832–1836.



15. Zamora-Legoff J.A., Krause M.L., Crowson C.S. et al. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Clin. Rheumatol.* 2016. Vol. 35. № 10. P. 2585–2589.
16. Takayanagi N. Biological agents and respiratory infections: causative mechanisms and practice management // *Respir. Investig.* 2015. Vol. 53. № 5. P. 185–200.
17. Listing J., Strangfeld A., Kary S. et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 11. P. 3403–3412.
18. Salliot C., Gossec L., Ruysen-Witrand A. et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients // *Rheumatology (Oxford)*. 2007. Vol. 46. № 2. P. 327–334.
19. Pérez-Sola M.J., Torre-Cisneros J., Pérez-Zafrilla B. et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry // *Med. Clin. (Barc.)*. 2011. Vol. 137. № 12. P. 533–540.
20. Lane M.A., McDonald J.R., Zeringue A.L. et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis // *Medicine (Baltimore)*. 2011. Vol. 90. № 2. P. 139–145.
21. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 9. P. 1496–1502.
22. Hoshi D., Nakajima A., Inoue E. et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab // *Mod. Rheumatol.* 2012. Vol. 22. № 1. P. 122–127.
23. Fujiwara H., Nishimoto N., Hamano Y. et al. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases // *Mod. Rheumatol.* 2009. Vol. 19. № 1. P. 64–68.
24. Franklin J., Lunt M., Bunn D. et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 3. P. 308–312.
25. Narata R., Wangkaew S., Kasitanon N., Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* 2007. Vol. 38. № 3. P. 528–536.
26. Kinder B.W., Freemer M.M., King T.E. Jr. et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56. № 8. P. 2679–2686.
27. Elhai M., Meune C., Boubaya M. et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 11. P. 1897–1905.
28. Jordan S., Distler J.H., Maurer B. et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74. № 6. P. 1188–1194.
29. Poormoghim H., Moradi Lakeh M., Mohammadipour M. et al. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis // *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32. № 8. P. 2431–2444.
30. Omair M.A., Alahmadi A., Johnson S.R. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 5. P. e0124205.
31. Little M.A., Nightingale P., Verburgh C.A. et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 6. P. 1036–1043.
32. McGregor J.G., Negrete-Lopez R., Poulton C.J. et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015. Vol. 30. Suppl. 1. P. i171–181.
33. Muhammed H., Gupta L., Zanwar A.A. et al. Infections are leading cause of in-hospital mortality in indian patients with inflammatory myopathy // *J. Clin. Rheumatol.* 2019.
34. Mori S., Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2012. Vol. 51. № 12. P. 2120–2130.
35. Wissmann G., Morilla R., Martín-Garrido I. et al. Pneumocystis jirovecii colonization in patients treated with infliximab // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 41. № 3. P. 343–348.
36. Mekinian A., Durand-Joly I., Hatron P.Y. et al. Pneumocystis jirovecii colonization in patients with systemic autoimmune diseases: prevalence, risk factors of colonization and outcome // *Rheumatology (Oxford)*. 2011. Vol. 50. № 3. P. 569–577.
37. Fritzsche C., Riebold D., Munk-Hartig A. et al. High prevalence of Pneumocystis jirovecii colonization among patients with autoimmune inflammatory diseases and corticosteroid therapy // *Scand. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 41. № 3. P. 208–213.
38. Ward M.M., Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality // *Arthritis Rheum.* 1999. Vol. 42. № 4. P. 780–789.
39. Hugel B., Solomon M., Harvey E. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia following rituximab treatment in Wegener's granulomatosis // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010. Vol. 62. № 11. P. 1661–1664.
40. Teichmann L.L., Woenckhaus M., Vogel C. et al. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2008. Vol. 47. № 8. P. 1256–1257.
41. Tsai M.J., Chou C.W., Lin F.C., Chang S.C. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy // *Lupus.* 2012. Vol. 21. № 8. P. 914–918.
42. Sepkowitz K.A. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency

Ревматология



- syndrome // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 34. № 8. P. 1098–1107.
43. Gerrard J.G. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-negative immunocompromised adults // Med. J. Aust. 1995. Vol. 162. № 5. P. 233–235.
 44. Stamp L.K., Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? // J. Rheumatol. 2010. Vol. 37. № 4. P. 686–688.
 45. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 9. P. 1583–1594.
 46. Wolfe R.M., Peacock J.E. Jr. Pneumocystis pneumonia and the rheumatologist: which patients are at risk and how can PCP be prevented? // Curr. Rheumatol. Rep. 2017. Vol. 19. № 6. P. 35.
 47. Sowden E., Carmichael A.J. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention // BMC Infect. Dis. 2004. Vol. 4. ID 42.
 48. Zhang Y., Zheng Y. Pneumocystis jirovecii pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with connective tissue disease: analysis of 17 cases // Rheumatol. Int. 2014. Vol. 34. № 12. P. 1765–1771.
 49. Demoruelle M.K., Kahr A., Verilhac K. et al. Recent-onset systemic lupus erythematosus complicated by acute respiratory failure // Arthritis Care Res. 2013. Vol. 65. № 2. P. 314–323.
 50. Galli M., Antinori S., Atzeni F. et al. Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis // Clin Exp. Rheumatol. 2017. Vol. 35. № 6. P. 1018–1028.
 51. Park J.W., Curtis J.R., Moon J. et al. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 5. P. 644–649.
 52. Winthrop K.L., Baddley J.W. Pneumocystis and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 5. P. 631–633.
 53. Ren L.M., Li Y., Zhang C.F. et al. Clinical characteristics and associated risk factors of cytomegalovirus infection in patients with underlying systemic rheumatic diseases // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2016. Vol. 96. № 35. P. 2772–2776.
 54. Bukhanova D., Belov B., Tarasova G. et al. Assessment of efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent split-virus influenza vaccine in patients with rheumatic diseases // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. Suppl. 2. P. 676.
 55. Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н. и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 6. P. 674–680.
 56. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. № 1. P. 39–52.
 57. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 1. P. 75–81.
 58. Bingham C.O., Looney R.J., Deodhar A. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 1. P. 64–74.
 59. Crnkic Kapetanovic M., Saxne T., Jönsson G. et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Res. Ther. 2013. Vol. 15. № 5. P. R171.

The Problem of Lower Respiratory Tract Infections in Rheumatology: Relevance and Ways of Solution

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

Infections of lower respiratory tract are prevalent among patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRD). Pneumococcus (Streptococcus pneumoniae) is still considered to be the most real causative agent of pneumonia in both the general population and the ISRD population.

The article presents the frequency and risk factors for developing pneumonia in different IMIRD. Presented the main clinical characteristics, approaches to the treatment and prevention of pathology in the framework of pneumocystic and cytomegalovirus infections. Stressed the importance of flu and pneumococcal infection vaccination in patients with IMIRD.

Key words: *rheumatic diseases, lower respiratory tract infections, pneumonia, clinical manifestations, treatment, prevention*

ПНЕВМОВАКС®23

(Вакцина пневмококковая, поливалентная)

ПНЕВМОВАКС®23 обеспечивает защиту от различных проявлений пневмококковой инфекции у взрослых пациентов из групп риска*

- ПНЕВМОВАКС®23 содержит **23** серотипа *Streptococcus pneumoniae*, что составляет **≈90%** серотипов, ответственных за инвазивные пневмококковые инфекции*
- Лицам, подлежащим призыву на военную службу, рекомендована **1 доза** полисахаридной 23-валентной вакцины (не позднее, чем за 1 месяц до поступления в воинский коллектив)**
- Пациентам до 65 лет с хроническими заболеваниями (включая хронические болезни легких, сердца, сахарный диабет) рекомендуется однократная вакцинация полисахаридной пневмококковой 23-валентной вакциной**



Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс® 23, регистрационный номер ЛП-003441

Название препарата: Пневмовакс® 23 (Вакцина пневмококковая, поливалентная).
Группировочное название: вакцина для профилактики пневмококковых инфекций.
Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту вакцины; сильная реакция или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. **С осторожностью:** лицам, получающим иммуносупрессивную терапию, лицам с тяжелыми формами нарушений сердечно-сосудистой и/или легочной функций. **Особые указания:** вакцинация с использованием вакцины Пневмовакс® 23 не будет защищать от заболеваний, вызываемых пневмококками тех капсульных типов, которые не входят в состав данной вакцины. Если введение вакцины Пневмовакс® 23 осуществляется лицам, получающим иммуносупрессивную терапию, уровень сывороточных антител может быть ниже ожидаемого и может иметь место недостаточность иммунного ответа на антигены пневмококка (см. подраздел «Сроки вакцинации»). Внутривенное введение может вызвать тяжелые местные побочные реакции. Как и в случае любой вакцины, вакцинация препаратом Пневмовакс® 23 может не привести к полной защите всех привитых. Вакцинация препаратом Пневмовакс® 23 может оказаться неэффективной для предотвращения инфекции, возникшей в результате перелома основания черепа или вытекания спинномозговой жидкости во внешнюю среду. У пациентов, состояние которых требует введения пенициллина (или других антибиотиков) для профилактики пневмококковой инфекции, такая профилактика не должна прекращаться после вакцинации препаратом Пневмовакс® 23. Следует проявлять особое внимание и принимать соответствующие меры предосторожности при введении препарата Пневмовакс® 23 лицам с тяжелыми формами нарушениями сердечно-сосудистой и/или легочной функций. **Побочное действие:** Нарушения со стороны крови и лимфатической системы неизвестно: гемолитическая анемия*, лейкоцитоз, лимфаденит, лимфаденопатия, тромбоцитопения**;; Нарушения со стороны иммунной системы неизвестно: анафилактикоидные реакции, отек Квинке, сывороточная болезнь; Нарушения со стороны нервной системы неизвестно: фебрильные судороги, синдром Гийена-Барре,

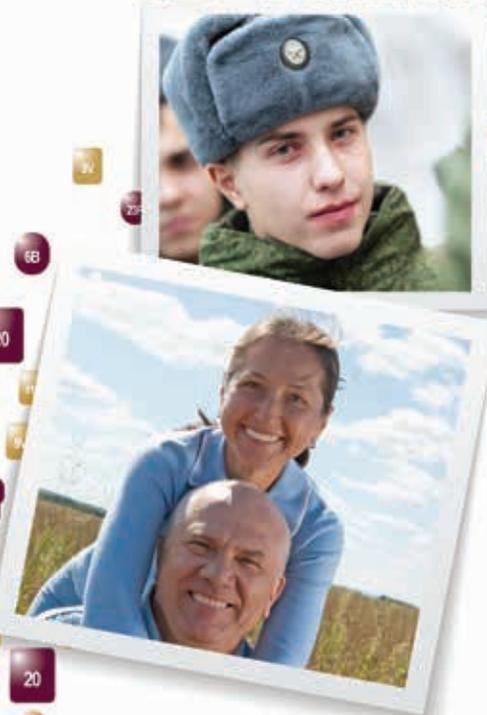
головная боль, парестезии, радикулоневропатия; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта неизвестно: тошнота, рвота; Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей неизвестно: сыпь, крапивница, мультиформная эритема; Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани неизвестно: артралгия, артрит, миалгия; Общие расстройства и нарушения в месте введения очень часто: лихорадка (≤ 38,8°C) и следующие реакции в месте введения: эритема, местное уплотнение, болезненность, чувствительность, отек, прилив тепла редко: флегмона в месте инъекции† неизвестно: астения, озноб, лихорадка, снижение подвижности конечности, в которую была сделана инъекция, недомогание, периферический отек†; Лабораторные и инструментальные данные неизвестно: повышение уровня C-реактивного белка, * у пациентов, имевших иные гематологические заболевания; ** у пациентов со стабилизированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой; † с быстрым появлением после введения вакцины; †† конечности, в которую была сделана инъекция.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс® 23. Регистрационный номер ЛП 003441-020216.

** Клинические рекомендации. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Пульмонология. 2015;25(2):4-19. Приложение

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.





Клинические профили ингибиторов JAK в терапии ревматоидного артрита

На сегодняшний день поиск новых методов лечения ревматоидного артрита продолжается. Одним из наиболее перспективных направлений считается модуляция внутриклеточных сигнальных путей. К препаратам, воздействующим на таковую, относятся ингибиторы JAK. Возможностям применения препаратов с новым механизмом действия в терапии ревматоидного артрита был посвящен симпозиум компании AbbVie в рамках Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra» (24 октября 2019 г.). Ведущие мировые и российские эксперты в области ревматологии обсудили современные методы лечения ревматоидного артрита, обменялись опытом применения ингибиторов JAK у таких пациентов. В ходе симпозиума развернулась оживленная интерактивная дискуссия с участием спикеров и аудитории.



Д.м.н., профессор
А.М. Лила

Как отметил директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), д.м.н., профессор Александр Михайлович ЛИЛА, еще тридцать лет назад воспаление при ревматоидном артрите было

Ремиссия при ревматоидном артрите: ожидания и реальность

сложно контролировать. В последние годы ситуация значительно изменилась, что прежде всего связано с пересмотром парадигмы лечения, появлением новых препаратов, надежных инструментов для ранней диагностики и оценки эффективности терапии. В частности, внедрена стратегия «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target), спектр лекарственных средств пополнили генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП). Сегодня удается не только контролировать воспаление, предотвращать деструкцию суставов, но и достигать ремиссии уже в первые три месяца лечения^{1,2}.

Безусловно, достижение ремиссии обуславливает улучшение функционального статуса и качества жизни пациентов с ревматоидным артритом³. Быстрое достижение ремиссии ассоциируется с длительным сохранением трудоспособности и снижением количества случаев выхода на пенсию по инвалидности⁴. Кроме того, это важно для улучшения отдаленных исходов. Так, наименьшая кумулятивная частота ортопедических операций наблюдается среди пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания⁵.

В настоящее время для оценки активности заболевания наряду с DAS (Disease Activity Index) и DAS 28 применяются SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity

¹ Schett G., Emery P., Tanaka Y. et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 8. P. 1428–1437.

² Smolen J.S., Aletaha D., Barton A. et al. Rheumatoid arthritis // Nat. Rev. Dis. Primers. 2018. Vol. 4. ID 18001.

³ Radner H., Smolen J.S., Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16. № 1. ID R56.

⁴ Puolakka K., Kautiainen H., Möttönen T. et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 1. P. 36–41.

⁵ Nikiphorou E., Norton S., Young A. et al. Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 12. P. 2080–2086.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

Index). CDAI в отличие от SDAI не предполагает определения уровня С-реактивного белка (СРБ)⁶. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR), для оценки ремиссии также следует использовать критерии Boolean. Boolean-ремиссия – самый строгий вариант ремиссии: в любой момент времени число

болезненных суставов (ЧБС) ≤ 1 , число припухших суставов (ЧПС) ≤ 1 , общая оценка заболевания пациентом ≤ 1 балла, уровень СРБ ≤ 1 мг/дл⁶.

Согласно данным шведского регистра, более половины пациентов не достигают стойкой ремиссии, несмотря на внедрение современных методов терапии⁷.

В рекомендациях EULAR по лечению ревматоидного артрита отмечена необходимость применения ГИБП в комбинации с БПВП.

Однако в реальной клинической практике до 30% пациентов с ревматоидным артритом получают ГИБП в виде монотерапии⁸. Среди причин этого можно выделить плохую переносимость терапии, желание снизить лекарственную нагрузку.

В заключение профессор А.М. Лиля подчеркнул, что в связи с внедрением в клиническую практику новых методов терапии достижение стойкой ремиссии становится реальной задачей.

Какие пациенты получают наибольшую пользу от назначения JAK-ингибиторов

В рамках дискуссии ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н. Елена Андреевна ГАЛУШКО отметила, что ведение больных ревматоидным артритом предполагает комплексный подход с учетом особенностей течения болезни, факторов риска, сопутствующих заболеваний и личностных особенностей, и привела несколько примеров из клинической практики. *Клинический случай 1.* Пациентка И., 56 лет.

Из анамнеза: дебют заболевания в ноябре 2016 г. с поражением коленных суставов и мелких суставов кистей. Усиление симптомов в феврале 2017 г. – выраженная клиническая активность заболевания, припухлость и болезненность суставов. Общее состояние по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 мм. По DAS 28 – 5,74 балла. В соответствии с рекомендациями по лечению ревматоидного артрита инициирована терапия метотрексатом 25 мг/нед подкожно и метилпреднизолоном 4 мг/сут. На фоне терапии достаточно быстро достигнута ремиссия: в июне

2017 г. DAS 28 – 2,37 балла. Поэтому дозу метилпреднизолона сначала снизили, затем его прием отменили. В марте 2018 г. пациентка была госпитализирована в отделение областной клинической больницы с обострением. Общее состояние здоровья – 80 мм по ВАШ. DAS 28 – 6,75 балла.

Назначена терапия этанерцептом в комбинации с метотрексатом 20 мг/нед и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов.

В сентябре 2018 г. при динамическом наблюдении отмечены умеренная активность ревматоидного артрита, выраженное уменьшение болезненности суставов, снижение острофазовых показателей. Общее состояние здоровья – 18 мм по ВАШ. DAS 28 – 3,44 балла.

В марте 2019 г. пациентка поступила в клинику НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Больная жаловалась на ухудшение состояния за период лечения этанерцептом и метотрексатом, в частности боль в четырех суставах (коленный и мелкие суставы кистей), припухлость одного сустава. Общее состояние здоровья – 30 мм по ВАШ, DAS 28 – 4,05 балла. Скорость оседания эрит-



Д.м.н.
Е.А. Галушко

роцитов (СОЭ) – 22 мм/ч, уровень СРБ – 12 г/л.

Клинический диагноз на момент госпитализации: ревматоидный артрит, позитивный по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), развернутая клиническая стадия, умеренная активность заболевания, неэрозивный (рентгенологическая стадия 2а), функциональный класс 2. По мнению докладчика и большинства слушателей, в данном клиническом случае наиболее оптимальной тактикой является назначение ингибитора янус-киназы (Janus Kinases – JAK), поскольку ведущий клинический симптом – боль. Ингибиторы JAK доказали эффективность в отношении снижения

⁶ Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 3. P. 573–586.

⁷ Einarsson J.T., Willim M., Ernestam S. et al. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden // *Rheumatology.* 2019. Vol. 58. № 2. P. 227–236.

⁸ Detert J., Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis // *Biologics.* 2015. Vol. 9. P. 35–43.



Научно-практическая конференция «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra»

активности ревматоидного артрита и быстрого купирования болевого синдрома у таких больных.

Клинический случай 2. Пациентка А., 38 лет.

Из анамнеза: острый дебют заболевания в октябре 2018 г. Поражены практически все мелкие суставы кистей и стоп, коленные суставы. ЧБС – 13, ЧПС – 9. СОЭ – 56 мм/ч, уровень СРБ – 26 мг/л. DAS 28 – 6,94 балла.

В лечебном учреждении по месту жительства назначена терапия: преднизолон 10 мг/сут, метотрексат 20 мг/нед, фолиевая кислота 7 мг/нед, гидроксихлорохин 400 мг/сут, нестероидный противовоспалительный препарат.

Через шесть месяцев терапии активность заболевания сохранялась: боль, скованность и припухлость суставов. Кроме того, на фоне приема метотрексата развилась диффузная алопеция, нейтропения. Отмечено также изменение лабораторных показателей, в частности снижение уровня лейкоцитов.

Пациентка поступила в клинику НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой через девять месяцев от начала заболевания.

На момент госпитализации наблюдалась болезненность и припухлость суставов. Общее состояние здоровья – 60 мм по ВАШ. DAS 28 – 5,75 балла. Повышенные СОЭ, уровень СРБ.

Проведена рентгенография суставов кистей и стоп. Поставлен диагноз: ревматоидный артрит, позитивный по ревматоидному фактору и АЦЦП, развернутая клиническая стадия, высокая активность болезни, эрозивный (рентгенологическая стадия 2б), функциональный класс 2.

В связи с тяжестью воспалительного процесса и развитием нежелательных явлений метотрексат был отменен и назначен ингибитор JAK. Таким образом, использование современных таргетных препаратов в ряде случаев может иметь преимущества перед традиционными схемами лечения, констатировала Е.А. Галушко.



Д.м.н., профессор
А.В. Гордеев

В продолжение темы заведующий лабораторией ранних артритов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор Андрей Викторович ГОРДЕЕВ напомнил слушателям, что семейство JAK включает четыре представителя: JAK-1, JAK-2, JAK-3 и тирозинкиназу 2 (Tyrosine Kinase 2 – TYK-2). JAK-1, JAK-2, JAK-3 и TYK-2 участвуют в передаче сигналов от цитокинов и факторов роста. Каждый рецептор цитокина или фактора роста связан с несколькими представителями семейства JAK. Известно, что такие цитокины и факторы роста, как интерлейкин

Селективное ингибирование JAK-1 при ревматоидном артрите: оптимальное соотношение эффективности и безопасности

(ИЛ) 6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон, задействованы в патогенезе ревматоидного артрита⁹.

Зависимое от аденозинтрифосфорной кислоты ингибирование молекул JAK прерывает внутриклеточные процессы, необходимые для передачи сигналов от целого ряда цитокинов. Ингибирование JAK-1 способствует уменьшению воспаления и защите суставов, JAK-2 может уменьшить воспаление посредством ингибирования ГМ-КСФ, но усилить анемию. В свою очередь ингибирование JAK-3 позволяет снизить число естественных киллеров и других иммунных клеток, что приводит к уменьшению защитных функций организма. TYK-2 может влиять на созревание клеток, участвующих во врожденном и адаптивном иммунитете, и уменьшать аутоиммунные факторы.

Благодаря открытиям в области биологической терапии, которыми ознаменовался XXI в., появилась

возможность таргетного воздействия на цитокины и их рецепторы (ГИБП), на медиаторы или ферменты трансдукции (ингибиторы JAK или ингибиторы фосфодиэстеразы 4).

Ингибиторы JAK – таргетные селективные малые молекулы. Селективность ингибирования зависит от относительной активности, дозы и экспозиции. При увеличении экспозиции профиль ингибирования может расширяться.

В основу разработки селективности по отношению к JAK-1 легла гипотеза, что таковая потенциально позволит расширить терапевтическое окно. Последнее определяется соотношением пользы и риска препарата. Селективность JAK-1 – идентификация терапевтической дозы, при которой будет селективно ингибироваться JAK-1 при оптимальном соотношении «польза/риск». Потенциально при адекватной дозе терапевтическое окно будет находиться на плато эффективности при минимальном воздей-

⁹ Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., O'Shea J.J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases // Nat. Rev. Rheumatol. 2016. Vol. 12. № 1. P. 25–36.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

ствии на сигналы, опосредуемые JAK-2 и -3¹⁰.

По сравнению с неселективными ингибиторами JAK селективные характеризуются максимальным терапевтическим эффектом без превышения допустимой токсичности. Препарат упадацитиниб – ингибитор JAK-1. Упадацитиниб отличаются четыре уникальные характеристики, обеспечивающие высокую аф-

финность и селективность в отношении JAK-1.

Согласно результатам клинического исследования SELECT-COMPARE, комбинированная терапия упадацитинибом и метотрексатом характеризовалась достоверно более высоким уровнем ремиссии по сравнению с адалимумабом и метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом по

всем основным индексам оценки активности заболевания (DAS 28, SDAI, CDAI, Boolean)¹¹.

Завершая выступление, профессор А.В. Гордеев отметил, что клинические данные подтверждают возможности упадацитиниба в поддержании контроля заболевания у пациентов с ревматоидным артритом, а также лучшее соотношение «польза/риск».

Возможности таргетной терапии в достижении ремиссии ревматоидного артрита: обзор клинических профилей JAK-ингибиторов

С заключительным докладом о таргетной терапии ревматоидного артрита выступил специалист лаборатории ревматологии отдела внутренней медицины Медицинского университета Вены (Австрия), д.м.н. Даниэль АЛЕТАХА. Он заявил, что достижение стойкой ремиссии является основной целью терапии ревматоидного артрита. Современная концепция достижения ремиссии предполагает раннее начало активной терапии для предотвращения дальнейшего повреждения и функционального нарушения суставов. Как уже упоминалось, для установления ремиссии разработаны специальные шкалы и индексы. В 2010 г. в рекомендациях ACR/EULAR приняты единые критерии для клинических исследований и клинической практики. В клинических исследованиях рекомендовано использовать Boolean-критерии и SDAI, в клинической практике – Boolean-критерии и CDAI¹².

Почему DAS 28 потерял свою актуальность? Группа пациентов с ревматоидным артритом неоднородна. В ряде случаев при использовании данного индекса подсчет ЧПС и ЧБС затруднен, он недостаточно объективен и не позволяет выявить воспаление суставов. В частности, больные, достигшие ремиссии по DAS 28, могут иметь более высокую остаточную воспалительную активность¹³. У 30–40% пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, сохраняются болезненность и припухлость суставов. «При оценке активности ревматоидного артрита по SDAI или CDAI такой проблемы не существует», – уточнил Д. Алетаха. Кроме того, значения DAS зависят от острофазовых показателей – СОЭ, уровня СРБ. Последние могут снижать активность заболевания¹⁴.

Согласно данным ряда исследований, наступление ремиссии по DAS 28 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне таргетной



Д.м.н.
Д. Алетаха

терапии наступает быстрее, чем при использовании стандартной терапии ГИБП.

Ремиссия ревматоидного артрита, согласно строгим критериям, предполагает не только низкую активность заболевания, но и улучшение общей оценки состояния здоровья, то есть таких показателей, как физическая функциональность, физическое и психическое состояние, отсутствие боли, энергичность, социальное функционирование, эмоциональное состояние. Кроме того, учитывается наличие коморбидности. Установлено, что показатели сер-

¹⁰ Parmentier J.M., Voss J., Graff C. et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494) // BMC Rheumatol. 2018. Vol. 2. ID 23.

¹¹ Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V. et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. № 11. P. 1454–1462.

¹² Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 3. P. 404–413.

¹³ Schoels M., Alasti F., Smolen J.S., Almeta D. Evaluation of newly proposed remission cut-points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition // Arthritis Res. Ther. 2017. Vol. 19. № 1. P. 155.

¹⁴ Fleischmann R.M., van der Heijde D., Gardiner P.V. et al. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable // RMD Open. 2017. Vol. 3. № 1. P. e000382.



Научно-практическая конференция «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra»

Применение тсБПВП – новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита. Такие препараты оказывают селективное воздействие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT. Внутриклеточный сигнальный путь JAK/STAT относится к провоспалительным сигнальным путям, опосредующим действие цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита. В отличие от ГИБП ингибиторы JAK представляют собой низкомолекулярные вещества. Они избирательно воздействуют на внутриклеточные мишени и не обладают иммуногенностью

речно-сосудистого риска, например повышенное артериальное давление, снижаются у пациентов, достигших состояния ремиссии. По мнению исследователей, ремиссия влияет на сердечно-сосудистые риски у пациентов с ревматоидным артритом. Следовательно, лечение до достижения цели имеет преимущества в контроле заболевания в частности и сохранении здоровья в целом¹⁵.

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита включает назначение болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов – синтетических и биологических БПВП. К синтетическим БПВП относят традиционные препараты (метотрексат и др.) и таргетные – ингибиторы JAK.

Применение тсБПВП – новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита. Такие препараты оказывают селективное воздействие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Внутриклеточный сигнальный путь JAK/STAT относится к провоспалительным сигнальным путям, опосредующим

действие цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита. В отличие от ГИБП ингибиторы JAK представляют собой низкомолекулярные вещества. Они избирательно воздействуют на внутриклеточные мишени и не обладают иммуногенностью. Ингибиторы JAK снижают активность ряда цитокинов, поэтому демонстрируют лучший эффект при лечении гетерогенных заболеваний.

Согласно результатам исследования SELECT-COMPARE, у пациентов, получавших упадацитиниб один раз в сутки в дозе 15 мг в комбинации с метотрексатом, через 48 недель положительная динамика в отношении симптомов ревматоидного артрита по ACR 20/50/70 и SDAI сохранялась¹¹. Таким образом, было доказано превосходство упадацитиниба в сочетании с метотрексатом над терапией плацебо с метотрексатом, адалимумабом и метотрексатом. Кроме того, терапия упадацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом умеренной и высокой активности характеризовалась благоприятным профилем безопасности.

О возможности применения малых молекул в лечении ревматоидного артрита в рекомендациях EULAR указывалось на протяжении нескольких лет. В 2013 г. для лечения ревматоидного артрита рекомендованы традиционные синтетические БПВП, глюкокортикостероиды, ГИБП, тсБПВП. При этом только в третьей линии терапии, как минимум после одного биологического препарата, были показаны ингибиторы JAK (тофацитиниб). В рекомендациях EULAR 2016 г. отмечено, что в отсутствие ответа на метотрексат, при наличии прогностически неблагоприятных факторов необходимо добавить ГИБП или тсБПВП (ингибитор JAK) уже во второй фазе терапии. На сегодняшний день группа экспертов работает над новой версией рекомендаций. В обновленных рекомендациях метотрексат останется первым болезнь-модифицирующим препаратом. Однако значительно изменится роль тсБПВП. Прежде всего биологические препараты утратят превосходство над таргетными БПВП. Пациентам с ревматоидным артритом в отсутствие эффекта от предыдущей терапии можно будет назначать ГИБП или таргетные синтетические БПВП. По мнению экспертов, любые варианты таргетной терапии можно сочетать с традиционным лечением. Исключение может быть сделано для пациентов, ранее не получавших традиционных синтетических БПВП или имеющих противопоказания для применения метотрексата. В такой ситуации могут быть назначены ингибиторы JAK в виде монотерапии.

В заключение Д. Алетаха еще раз подчеркнул, что ремиссия является основной целью лечения ревматоидного артрита, так как ее достижение способно улучшить течение и исходы не только основного заболевания, но и сопутствующих. Перспективными опциями в этом отношении являются ингибиторы JAK. ☼

¹⁵ Provan S.A., Semb A.G., Hisdal J. et al. Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 5. P. 812–817.



II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «HEALTH AGE. АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ» 28 | МАЯ | 2020



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:



ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР:



РЕКЛАМА

Г. МОСКВА, УЛ. ТРУБЕЦКАЯ, Д. 8, КОНГРЕСС-ЦЕНТР ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА



IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПETERБургский ФОРУМ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОВ РОССИИ

27–29
АПРЕЛЯ
2020

IX International Forum of Otorhinolaryngologists of Russia

Saint Petersburg, Alexander Nevsky sq., 2
Hotel «Moscow»



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Комитет здравоохранения Санкт-Петербурга
Российская академия наук
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава РФ
ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России
Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов
Российское общество ринологов

г. Санкт-Петербург,
пл. А. Невского, 2,
отель «Москва»

www.лорконгресс.рф
www.ent-congress.ru

РЕКЛАМА

VIII Международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи

28–30 мая 2020 года

ФГБУ НМИЦО ФМБА России

г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

Участие в конгрессе бесплатное!
Мероприятие проходит аккредитацию в совете НМО

Целевая аудитория



Онкологи



Стоматологи



Химиотерапевты



Офтальмологи



Челюстно-
лицевые хирурги



Сомнологи



Пластические
хирурги



Клинические
фармакологи



Оторино-
ларингологи

Цель конгресса

Международный обмен опытом между ведущими специалистами из профильных клиник России, Европы, Азии и Америки, совместное обсуждение современных подходов к диагностике и лечению заболеваний органов головы и шеи в мировой практике



Дайхес Н.А.

Президент конгресса,
директор ФГБУ НМИЦО ФМБА России,
член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор



Решетов И.В.

Президент Федерации специалистов
по заболеваниям органов головы и
шеи, академик РАН,
д.м.н., профессор

По вопросам участия

к.м.н. Пряников Павел Дмитриевич
+7 (926) 868-90-01
pryanikovpd@yandex.ru

к.м.н. Кастыро Игорь Владимирович
+7 (915) 266-07-87
ikastyro@gmail.com

Регистрация на сайте
HEADNECKCONGRESS.RU



ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НЕЙРОФОРУМА 2020

- Нейронауки: вызовы современности
- Новые подходы к диагностике сосудистых заболеваний мозга
- Болезнь Паркинсона и расстройства движений: инновации и перспективы
- Нервно-мышечные болезни: современные алгоритмы диагностики наследственных и приобретенных полиневропатий
- Достижения отечественной и зарубежной науки в лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы
- Эпилепсия: новые тренды, новая классификация
- Инновации в нейрореабилитации: роботы, виртуальная реальность, интерфейс «мозг – компьютер», искусственный интеллект
- Последние достижения эндоскопической нейрохирургии при спинальной и краниальной патологии
- Междисциплинарные проблемы организации и оказания помощи пациентам с хроническими нарушениями сознания
- Новые медицинские технологии в неврологии

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА В 2020 ГОДУ

- История изучения болезни Паркинсона и расстройств движений
- Ранние биомаркеры болезни Паркинсона
- Клинический полиморфизм болезни Паркинсона
- Современные технологии нейромодуляции в лечении болезни Паркинсона
- Возможности персонализированной фармакотерапии болезни Паркинсона
- Реабилитация при расстройствах движений
- Новые генетические и клеточные технологии при расстройствах движений
- Инновационные подходы к лечению расстройств движений: от эксперимента к клинике

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Научный центр неврологии
- Министерство науки и высшего образования
- Российская академия наук
- Федеральный научный центр рассеянного склероза Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений
- Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений
- Общество специалистов по нервно-мышечным болезням
- Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу
- Сколковский институт науки и технологий
- Компания «Нейроботикс»
- МГУ им. М.В. Ломоносова

КОНТАКТЫ

КОЗЕЕВА ЕЛЕНА

Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 179

Моб. +7 (929) 674-74-97

Email: info@myneurology.ru

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации



I Национальный конгресс с международным участием СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

20–21 апреля 2020 г., Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и департамента здравоохранения города Москвы

ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
- ПСИХИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования

Документация по данному учебному мероприятию представлена в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы
Проезд до ст. м. «Баррикадная», «Краснопресненская», «Смоленская»

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

ECC Medical
Educational Event Coordinator

РЕКЛАМА



13 марта 2020 г., Москва

Ежегодная научно-практическая конференция

Здоровье иммунной системы.

Преимственность ведения иммунокомпрометированных пациентов в стационаре и поликлиническом звене

Научный руководитель

Резников Юрий Петрович — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Управления делами Президента Российской Федерации, научный руководитель ФГБУ «ЦКБП»

Конференция предназначена для специалистов аллергологов-иммунологов, онкологов, гематологов, ревматологов, пульмонологов, инфекционистов, гастроэнтерологов, педиатров, терапевтов, врачей общей практики и клинической лабораторной диагностики

В программе конференции

- Иммунологическая интерпретация анализа крови. А.Г. Румянцев
- Иммунологическая толерантность и механизмы иммунопатологии. Ф.Ю. Гариб
- Неонатальный и постнатальный скрининг иммунодефицитных состояний у детей. И.А. Корсунский
- Первичные иммунодефициты взрослых: новый подход в тактике лечения. Е.А. Латышева
- Гипер-IgG4-ассоциируемая болезнь, осложненная раком желудка. Ю.П. Грибунов
- Клинические проявления высокого содержания IgE в крови и гипер-IgE-синдром. Ю.П. Резников
- Поликомпонентное лечение детей с медленным иммунологическим стартом. А.А. Степанов
- HTSA Plus – современный метод ранней диагностики заболеваний ЖКТ. С.А. Коновалов
- ВИЧ-инфекция у детей и взрослых в г. Москве. А.И. Мазус
- Плазмцитозидные дендритные клетки при инфекционном мононуклеозе. Г.В. Сапронов
- Маршрутизация движения пациентов в городской регистр иммунодефицитных больных и открывающиеся при этом перспективы иммунокоррекции. Д.С. Фомина
- Наследственные ангионевротические отеки у детей. А.Н. Пампура
- Поликлиника и стационар как неразрывные звенья при ведении больного с иммунопатологией. Ю.П. Резников

Место проведения

г. Москва, ФГБУ «Поликлиника № 1», вход через проходную, по адресу: Калошин пер., д. 3, стр. 2
Проезд до ст. метро «Смоленская», «Арбатская», «Кропоткинская»

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Документация по данному учебному мероприятию представлена в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация
на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Кафедра эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Ежегодная научно-практическая конференция

Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога

31 марта 2020, Москва



Председатели:

Петунина Нина Александровна — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России в ЦФО

Мкртумян Ашот Мусаелович — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации

Место проведения:

г. Москва, ул. Рождественка, д. 3/6, стр. 1, отель «Савой»

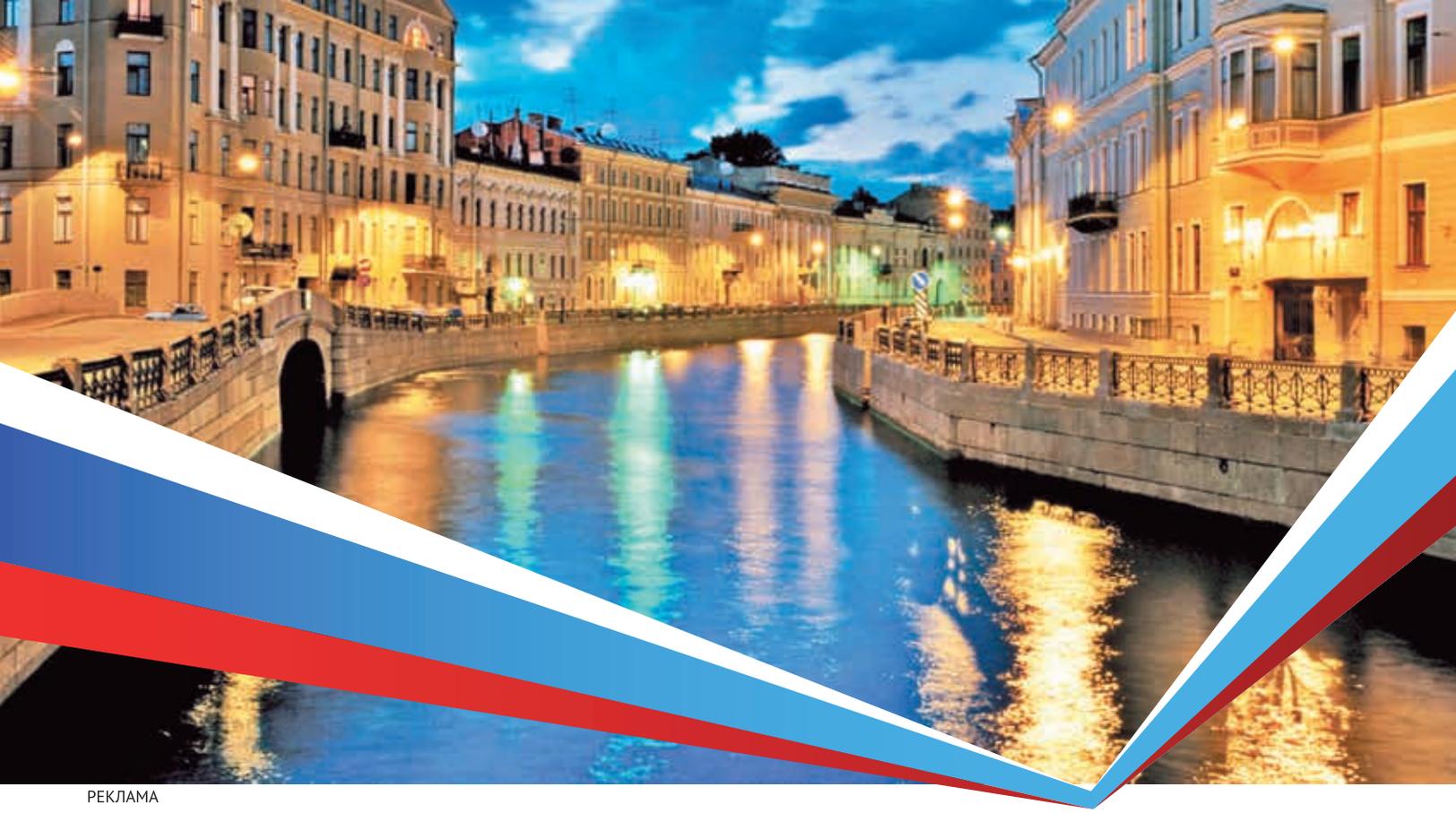
Регистрация и начало работы выставки в 09.00

Начало научной программы конференции в 10.00

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38

РЕКЛАМА



РЕКЛАМА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

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

23–25 АПРЕЛЯ 2020 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

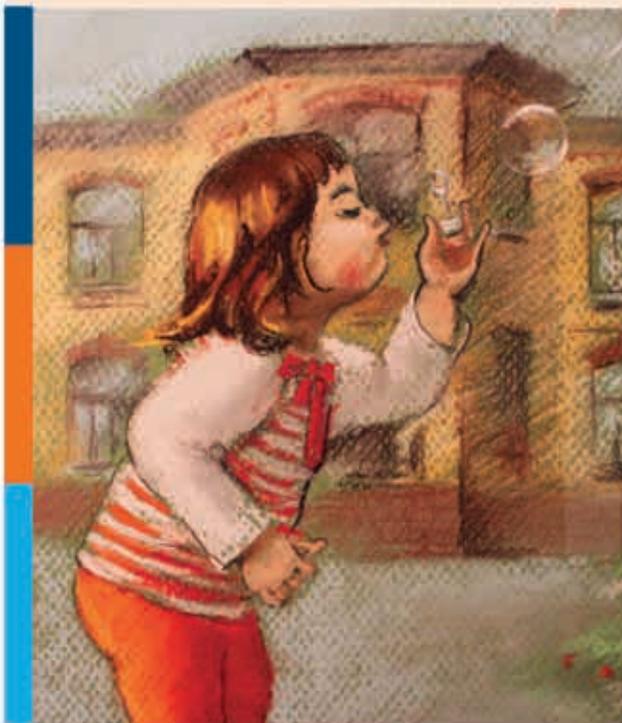
WWW.SCARDIO.RU



Национальный конгресс с международным участием

Здоровые дети — будущее страны

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Законодательное собрание Санкт-Петербурга
Правительство Санкт-Петербурга
Комитет по здравоохранению правительства
Ленинградской области
ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России
Лига врачей Северо-Запада
Союз педиатров России



ЧТО? ГДЕ? КОГДА?

Крупный научный конгресс на базе
старейшего педиатрического вуза
планеты, **20–22 мая 2020 года**

ДЛЯ КОГО?

Форум интересен для врачей всех
специальностей, представителей органов
власти, крупного, среднего и малого бизнеса

ПОЧЕМУ ЭТО ВАЖНО?

Новейшие гипотезы, оригинальные методики
и опыт петербургских педиатров, доступный
для каждого врача страны

РЕКЛАМА

ТЕМЫ

- педиатрия
- неонатология
- ревматология
- гастроэнтерология
- нефрология
- инфекционные болезни
- болезни органов дыхания
- детская хирургия
- акушерство и гинекология
- анестезиология-реаниматология
- детская эндокринология
- урология
- клиническая психология
- симуляционное обучение
- ЛОР-патология
- туберкулез, ВИЧ-инфекция
- организация здравоохранения
- патологическая анатомия
- дерматология
- лучевая диагностика
- телемедицина
- реабилитация
- сердечно-сосудистая хирургия
- перинатальные проблемы болезней взрослых

ЧТО ЕЩЕ?

ШКОЛЫ

Н М О

КРУГЛЫЕ СТОЛЫ ДИСКУССИИ
ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ
РЕКОМЕНДАЦИЙ МАСТЕР-КЛАССЫ

Найз®

ПРОГРАММА ЗДОРОВЬЯ НАЙЗ

Это комплексный подход к лечению и профилактике боли в спине у пациентов с повышенными нагрузками на позвоночник в силу профессиональной деятельности:

- длительно сидят (учителя, врачи, менеджеры, водители и т.д.);
- долго стоят (кассиры, охранники и т.д.);
- люди, занимающиеся тяжелым физическим трудом (грузчики).

ПРОГРАММА ЗДОРОВЬЯ НАЙЗ СОСТОИТ ИЗ ДВУХ ЭТАПОВ:

ПЕРВЫЙ ЭТАП

медикаментозная терапия

ПЕРВЫЕ 10–14 ДНЕЙ

Найз системно по 100 мг два раза в день (утром и вечером) + местное применение Найз гель на болезненные участки тела в течение 10 дней.

ВТОРОЙ ЭТАП

физические упражнения

После регистрации на НАЙЗПРО.РФ в зависимости от особенностей профессии, пола и возраста пациенту будет предоставлена индивидуальная комплексная программа восстановления позвоночника в период ремиссии.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ НПВП ПРИ БОЛЯХ В СПИНЕ*

Необходимый минимальный курс противовоспалительной терапии – 10–14 дней для полного купирования боли и воспалительного процесса в очаге поражения.

ПЕРВЫЕ 5 ДНЕЙ ТЕРАПИИ

КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

6-й и последующие дни лечения

ЛИКВИДАЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Перифокальное воспаление в очаге поражения исчезает только на 10–14-й день лечения НПВП

*Консенсус по ведению пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики поликлиник, утвержден Советом экспертов 16 сентября 2017 года.

