

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ревматология, травматология
и ортопедия №1, 2018

№

4

Ревматологические
проявления
болезни Фабри

22

Фебуксостат:
новые возможности
управления подагрой

28

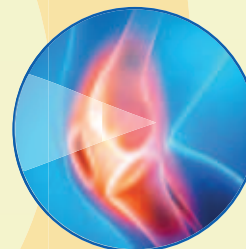
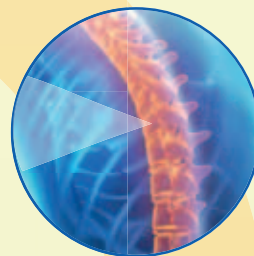
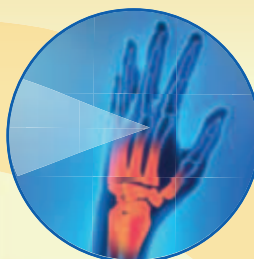
Место ингибиторов
интерлейкина 6
в терапии
ревматоидного
артрита

42



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



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

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177-82.

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

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

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

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

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

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

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

Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

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

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

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

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





МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

ХИРУРГИЧЕСКИЙ БОЛЬНОЙ

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Организаторами конференции являются:

- Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ
- Общество эндоскопических хирургов России (РОЭХ)
- Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов (РОО "МНОАР")

География конференций



Календарь конференций

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| 24 марта, Тула | 29 сентября, Ставрополь |
| 7 апреля, Ижевск | 20 октября, Рязань |
| 19 мая, Чебоксары | 10 ноября, Владикавказ |
| 26 мая, Великий Новгород | 1 декабря, Саранск |
| 2 июня, Курск | |

Основные темы:

- Хирургический больной. Кто лечит: хирург или команда?
- Хирургический больной: взгляд терапевта
- Нутритивная поддержка в периоперационном периоде
- Инфекционные осложнения: кто виноват и что делать?
- Минимизация хирургической агрессии: роль хирурга
- Минимизация хирургической агрессии: роль анестезиолога-реаниматолога
- Кровосберегающие технологии в хирургии
- Периоперационное обезболивание
- Профилактика венозных тромбоземболических осложнений
- Хирургические осложнения: где предел совершенства

Принять участие в конференции могут врачи разных специальностей, курирующие хирургических больных: хирурги, анестезиологи-реаниматологи, гинекологи, урологи, онкологи, травматологи, клинические фармакологи, трансфузиологи, терапевты, организаторы здравоохранения, реабилитологи



Конгресс-оператор

ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Профсоюзная, 57

Тел./факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

Электронная почта: mail@interforum.pro

Подробности на сайте www.surgicalpatient.ru

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



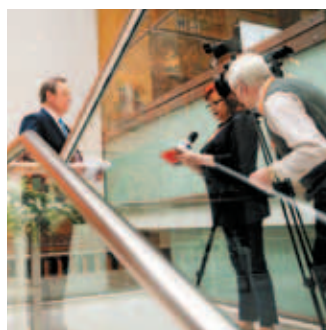
XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ
chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения конгресса – в холле первого этажа конгресс-центра
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 1 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Участие в съезде молодых терапевтов: smt@chelovekilekarstvo.ru

Заявки на участие в выставке: stend@chelovekilekarstvo.ru

Информационное партнерство: press@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, офис 202, тел./факс +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru

Эффективная
фармакотерапия. 4/2018.
Ревматология, травматология
и ортопедия. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

Редакционный совет направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА,

Р.М. БАЛАБАНОВА, Б.С. БЕЛОВ,

В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ,

И.С. ДЫДЬКИНА, И.А. ЗБОРОВСКАЯ,

Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, Е.Г. ЗОТКИН,

Д.Е. КАРАТЕЕВ, О.М. ЛЕСНЯК,

Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,

Н.В. ЯРЫГИН

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

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

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8000 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

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

Содержание

Клинические исследования

А.В. ПЕТРОВ, А.В. МАТВЕЕВ, А.Е. КРАШЕНИННИКОВ,
Е.А. ЕГОРОВА, Е.И. КОНЯЕВА

Анализ тяжести нежелательных реакций на фоне приема нестероидных
противовоспалительных препаратов по сообщениям, полученным
в 2011–2016 годах в Республике Крым 6

О.А. КАПЛУНОВ, К.О. КАПЛУНОВ, Е.Ю. НЕКРАСОВ

Эффективность сочетанного применения ацеклофенака и толперизона
у пациентов с остеоартрозом коленного сустава 10

Е.А. БЕЛОЛИПЕЦКАЯ, И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, С.В. ЛАПИН,
О.Ю. ТКАЧЕНКО, В.И. ГУСЕВА, Е.А. ТРОФИМОВ, О.В. ИНАМОВА

Значение определения аллельных генов HLA-DRB1
и спектра антифосфолипидных антител для прогнозирования ответа
на иммуносупрессивную терапию у пациентов с системной красной волчанкой
и антифосфолипидным синдромом 16

Клиническая практика

В.Т. КОМАРОВ, Н.С. ХИЧИНА

Болезнь Фабри в практике ревматолога 22

Клиническая эффективность

И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ

Роль нового антигиперурикемического препарата Аденирик (фебуксостата)
в лечении подагры: рекомендации EULAR – 2016 28

Лекции для врачей

И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, К.В. РАЙМУЕВ

Актуальные рекомендации ESCEO по лечению остеоартрита
коленного сустава 36

Медицинский форум

Интерлейкин 6: ключевая роль в патогенезе ревматоидного артрита 42

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.
V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.
V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.
V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci
I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci
L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.
O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.
A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.
A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.
V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.
Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.
A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.
V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.
I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor

for Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics

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

Editorial Council

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

© **Medforum Medical Information Agency**

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

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. KOCHETKOVA
a.kochetkova@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

- A.V. PETROV, A.V. MATVEYEV, A.Ye. KRASHENINNIKOV,
Ye.A. YEGOROVA, Ye.I. KONYAYEVA
Analysis of Adverse Reactions Severity in Patients Receiving
Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs According
to the Messages Received in 2011–2016 in the Republic of Crimea 6
- O.A. KAPLUNOV, K.O. KAPLUNOV, Ye.Yu. NEKRASOV
Effectiveness the Concomitant Use of Aceclofenac and Tolperisone
at Patients with Osteoarthritis of the Knee 10
- Ye.A. BELOLIPETSKAYA, I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV, S.V. LAPIN,
O.Yu. TKACHENKO, V.I. GUSEVA, Ye.A. TROFIMOV, O.V. INAMOVA
The Importance of Allelic Genes HLA-DRB1 and Antiphospholipid
Antibodies Spectrum Determination for the Prediction of the Response
to Immunosuppressive Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus
and Antiphospholipid Syndrome 16

Clinical Practice

- V.T. KOMAROV, N.S. HICHINA
Fabry Disease in a Rheumatologist's Practice 22

Clinical Efficacy

- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV
The Role of a New Antihyperuricemic Drug Adenurik (Febuxostat)
in the Treatment of Gout: EULAR-2016 Recommendations 28

Clinical Lectures

- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV, K.V. RAYMUYEV
ESCEO-Relevant Recommendations for the Treatment
of Osteoarthritis of the Knee 36

Medical Forum

- Interleukin 6: Key Role in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis 42



ДЕТСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ – ОСНОВА ЗДОРОВЬЯ НАЦИИ

ПЕРВЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
КОНГРЕСС

www.detskaya-reabilitasiya.ru

6-7

апреля
2018

ОРГАНИЗАТОРЫ



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ



Национальная ассоциация
экспертов по проблемам
детского церебрального паралича
и сопряженных заболеваний



реклама



¹ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь

² АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора», Москва

Анализ тяжести нежелательных реакций на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов по сообщениям, полученным в 2011–2016 годах в Республике Крым

А.В. Петров¹, А.В. Матвеев^{1,2}, А.Е. Крашенинников²,
Е.А. Егорова¹, Е.И. Коняева¹

Адрес для переписки: Александр Васильевич Матвеев, avmcsmu@gmail.com

В общей структуре нежелательных лекарственных реакций (НЛР) значительную долю занимают НЛР, вызванные применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так, каждая 12-я реакция обусловлена приемом препаратов этой группы.

***Цель исследования:** оценить степень тяжести НЛР, развившихся на фоне терапии разными НПВП.*

***Материал и методы.** Проанализировано 421 сообщение о развитии НЛР на фоне приема НПВП. Для оценки тяжести осложнений использовали шкалу LDS, метод Карча – Лазаньи и критерий Хартвига – Зигеля.*

***Результаты.** Наиболее часто НЛР были обусловлены приемом ибупрофена. Диклофенак, парацетамол, метамизол натрия, кеторолак, ацетилсалициловая кислота и нимесулид также ассоциировались со значительной долей осложнений. Установлено, что НЛР тяжелой степени редко развиваются на фоне приема НПВП – от 4 до 15% случаев в зависимости от использованного метода оценки.*

***Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, нежелательные лекарственные реакции, тяжесть реакции*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна из наиболее часто назначаемых групп лекарственных средств. Это объясняется тем, что они обладают рядом эффектов: противовоспалительным, анальгезирующим и антипиретическим. Необходимо отметить, что указанные выше свойства у препаратов, входящих в данную группу, выражены в разной степени [1]. Так, производные фенилпропио-

новой кислоты, например ибупрофен, оказывают хорошее анальгезирующее и антипиретическое действие, при этом противовоспалительный эффект выражен в меньшей степени. Аналогичное соотношение характерно и для парацетамола. Мощной анальгетической активностью обладают некоторые оксикамы (пироксикам, лорноксикам), производные гетероарилуксусной кислоты (кеторолак), пиразолоны (метамизол натрия),

соединения фенилуксусной кислоты (диклофенак), индолуксусной кислоты (индометацин). Выраженным противовоспалительным эффектом – нимесулид и мелоксикам.

Разработка новых НПВП обусловлена улучшением не только органолептических свойств, эффективности, но и профиля безопасности. Так, неприятные вкусовые ощущения, возникавшие при использовании салициловой кислоты, способствовали синтезу и внедрению в практику ацетилсалициловой кислоты, обладающей более приятными органолептическими свойствами [2]. Ульцерогенное действие НПВП, ассоциированное с длительным их применением, стало основанием для ограничения их назначения. Эта ситуация сохранялась практически до конца XX в. – до открытия циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и внедрения компанией «Пфайзер» селективного по отношению к ЦОГ-2 целекоксиба [2, 3]. Однако уже в начале XXI в. появились данные о влиянии новых НПВП на тромбообразование и, как следствие, повышении риска сердечно-сосудистых катастроф [3]. В связи с этим изучение и контроль безопасности такой терапии сохраняют свою актуальность.

Внедрение современных компьютеризированных систем учета и анализа нежелательных лекарственных реакций (НЛР) позволяет не только выявлять осложнения проводимой



терапии, но и анализировать их серьезность, обратимость, предотвратимость, тяжесть и т.д. [4].

Исследования, проведенные нами в предыдущие годы, показали, что наиболее часто НЛР на фоне терапии НПВП в Республике Крым обусловлены приемом ибупрофена, парацетамола, диклофенака, нимесулида и кеторолака [5, 6].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке тяжести осложнений, отмеченных на фоне приема разных НПВП.

Поскольку использование специализированных терминов, связанных с характеристиками НЛР, в отечественной литературе не унифицировано, тяжесть реакции мы рассматривали как меру выраженности (интенсивности) ее протекания [7].

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проанализировано 421 сообщение о развитии НЛР на фоне терапии НПВП. В качестве источника информации использована локальная база данных ARCADE (Adverse Reactions Crimea Autonomous Database) [4].

Отбор сообщений производили на основании кодов Анатомо-терапевтической-химической классификации, соответствующих препаратам группы НПВП для системного применения. При этом узлом Анатомо-терапевтической-химической классификации, соответствующей принятому в отечественной литературе определению анальгетиков-антипиретиков (комбинации с ацетилсалициловой кислотой и парацетамолом, метамизол натрия и его комбинации), считали группу N02B «Прочие анальгетики и антипиретики, действующие на нервную систему», а для лекарственных веществ с более выраженным противовоспалительным эффектом использовали разделы M01A «Системные НПВП» (включает оксикамы, фенаматы, производные уксусной кислоты, коксибы), M01B «Комбинированные системные НПВП» (например, комбинации ацетилсалициловой кислоты, фенилбутазона) и M02AA «НПВП для местного применения» (нимесулид и мелоксикам для местного использования) [8, 9].



Рис. 1. Количество НЛР, обусловленных применением разных НПВП

Для оценки тяжести развившихся осложнений применяли шкалу LDS [10], предложенную университетским госпиталем в Солт-Лейк-Сити (США), метод Карча – Лазаньи [7] и критерий Хартвига – Зигеля [7, 11]. Согласно перечисленным инструментам выделяют реакции легкой, средней и тяжелой степени. При этом метод Карча – Лазаньи и критерий Хартвига – Зигеля отдельно учитывают летальные реакции (то есть самые тяжелые). С помощью шкалы LDS можно сравнить

тяжесть разных НЛР, попавших в одну группу. Так, НЛР от 0 до 4 баллов считаются легкой степени тяжести, от 5 до 7 баллов – средней, 8 баллов и более – тяжелой. Аналогичный подход используется в критерии Хартвига – Зигеля, однако вместо баллов его авторы предложили использовать уровни тяжести. Выделено семь таких уровней, при этом четвертый подразделяется на два подуровня – а и б. Первый и второй уровни соответствуют легкой степени тяжести реакции, третий и четвер-

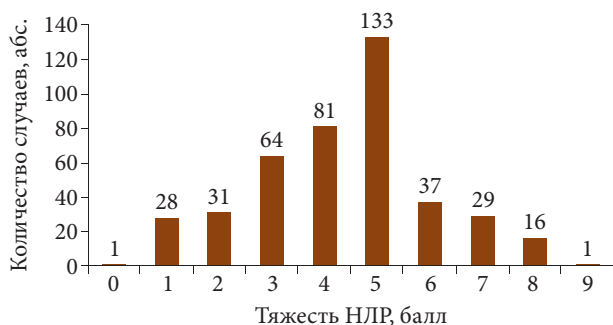


Рис. 2. Оценка тяжести НЛР на фоне терапии НПВП по шкале LDS

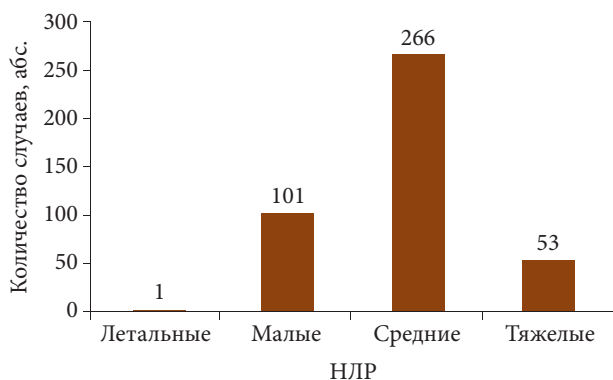


Рис. 3. Оценка уровня тяжести НЛР на фоне терапии НПВП с помощью метода Карча – Лазаньи

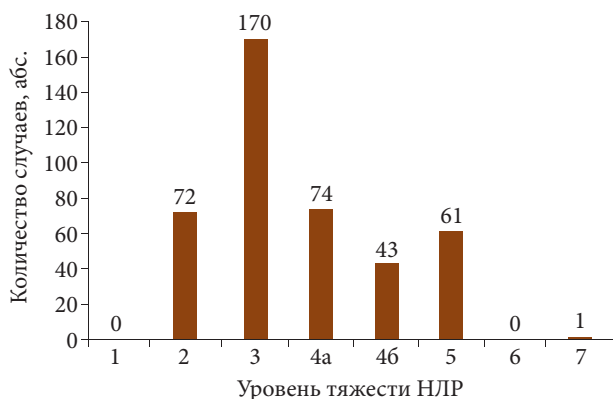


Рис. 4. Оценка уровня тяжести НЛР на фоне терапии НПВП с помощью критерия Хартвига – Зигеля

тый – средней, пятый – седьмой – тяжелой степени.

Для определения типа реакции использовали классификацию Роулинса – Томпсона в модификации J.K. Aronson [7, 12]. Согласно данной классификации выделяют следующие типы НЛР:

- ✓ тип А – реакции, зависящие от дозы и связанные с механизмом действия;

- ✓ тип В – дозозависимые реакции, не связанные с механизмом действия;

- ✓ тип С – реакции, возникающие при длительном применении;

- ✓ тип D – отсроченные осложнения;

- ✓ тип E – реакции отмены;

- ✓ тип F – отсутствие эффекта.

Проводилась также статистическая обработка данных. Для оценки силы согласия использовали метод Ландиса – Коха [13]. Значения каппа менее 0,2 соответствовали плохой согласованности, от 0,2 до 0,4 – удовлетворительной, от 0,4 до 0,6 – средней, от 0,6 до 0,8 – хорошей, более 0,8 – очень хорошей.

В качестве программного обеспечения применяли StatsDirect 2.7.9.

Результаты и их обсуждение

С 2011 по 2016 г. соответствующие региональные органы Фармаконадзора получили 5047 сообщений о развитии НЛР или отсутствии эффективности лекарственного препарата. Из них отобрано 421 сообщение, описывающее развитие осложнений после применения НПВП, что составило 8,34% (каждая 12-я реакция).

Большинство НЛР относились к типу В (как правило, аллергические реакции) – 328 (77,9%). Реакции типа А отмечали 90 (21,4%) пациентов, типа F – три (0,7%) пациента.

Наибольшее количество реакций были обусловлены приемом ибупрофена – 95 (22,6%) случаев. 82 (19,5%) пациента сообщили о НЛР на фоне терапии диклофенаком и его комбинациями, 53 (12,6%) – парацетамолом и его комбинациями, 45 (10,6%) – метамизолом натрия и его комбинациями, 31 (7,4%) – кеторолаком, 26 (6,2%) – ацетилсалициловой кислотой и ее комбинациями, 24 (5,7%) – нимесулидом. НЛР, обусловленные приемом других НПВП, составили 15,4% случаев (рис. 1).

Полученные результаты подтвердили неизменность структуры НЛР для НПВП [5, 6].

НЛР при оценке по шкале LDS варьировались от легкой степени тяжести до летального исхода (рис. 2). Однако в большинстве случаев – 205 (48,7%) они соответствовали легкой степени тяжести. Реакции средней степени тяжести зафиксированы у 199 (47,3%)

пациентов, тяжелой – у 17 (4,0%). К тяжелой реакциям был отнесен один летальный случай, ассоциированный с комбинированным приемом метамизола натрия и питофенона.

Результаты, полученные при применении метода Карча – Лазаньи, отличались от данных, полученных при использовании шкалы LDS (рис. 3). Большинство НЛР (63,2%) были признаны реакциями средней степени тяжести. Доля реакции легкой степени тяжести составила 24,0%, тяжелой степени – 12,6%. Напомним, что летальные исходы при оценке данным методом выделяются в отдельную группу.

Результаты, полученные при использовании критерия Хартвига – Зигеля, представлены на рис. 4. Реакциями легкой степени тяжести признаны 17,1%, средней – 58,0%, тяжелой степени – 24,9%.

Сравнение результатов показало, что степень тяжести НЛР при использовании разных методик различается. Поэтому на следующем этапе было проанализировано согласие выбранных методик как для двух уровней тяжести (тяжелая/нетяжелая), так и для трех (тяжелая/среднетяжелая/нетяжелая).

В первом случае согласованность методик Хартвига – Зигеля и Карча – Лазаньи, определенная по каппе Коэна – Флейсса, составила 0,66 (хорошая), а для шкалы LDS при сравнении с методиками Карча – Лазаньи и Хартвига – Зигеля – 0,44 (средняя) и 0,24 (удовлетворительная) соответственно.

При использовании в расчетах трехуровневого подхода согласованность методик Карча – Лазаньи и Хартвига – Зигеля оказалась несколько выше – 0,69. Их согласованность со шкалой LDS составила 0,42 и 0,29 соответственно.

Оценка тяжести по шкале LDS согласуется с оценкой тяжести по критерию Хартвига – Зигеля и методу Карча – Лазаньи намного хуже. Однако количественные методы (шкала LDS) имеют преимущество перед качественными, когда необходим статистический расчет.

Общая взвешенная каппа Коэна – Флейсса составила $0,41 \pm 0,03$ при использовании двух уровней градации



тяжести и $0,38 \pm 0,02$ при использовании трехуровневой градации, что свидетельствует об удовлетворительной общей согласованности методик.

Выводы

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Нежелательные реакции, развивающиеся на фоне приема НПВП, занимают значительную долю в общей структуре НЛР в регионе. Каждая 12-я реакция обусловлена приемом препаратов этой группы.

2. Наиболее часто НЛР были обусловлены приемом ибупрофена. Диклофенак, парацетамол, метамизол натрия, кеторолак, ацетилсалициловая кислота и нимесулид также ассоциировались со значительной долей НЛР, что требует особого внимания при их назначении.

3. Большинство реакций являются аллергическими (типа В). Поэтому необходимо владеть способами купирования таких осложнений.

4. НЛР тяжелой степени относительно редки для НПВП, и их частота со-

ставляет от 4 до 15% в зависимости от используемого метода оценки тяжести.

5. Предложенные к настоящему моменту методики оценки тяжести НЛР характеризуются средней согласованностью. Метод Карча – Лазаньи и критерий Хартвига – Зигеля хорошо согласуются друг с другом и удовлетворительно со шкалой LDS. Последняя относится к количественным методам и может быть рекомендована при необходимости провести статистические расчеты. ☺

Литература

1. Клиническая фармакология и фармакотерапия / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-мед, 2004.
2. Vane J.R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs // J. Physiol. Pharmacol. 2000. Vol. 51. № 4. Pt. 1. P. 573–586.
3. Rao P.N., Knaus E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2008. Vol. 11. № 2. P. 81s–110s.
4. Matvieiev O.V., Matvieieva N.V. Example of introduction of database in pharmacovigilance department practice // Pharmacoepidemiology Drug Safety. 2012. Vol. 21. Suppl. 3. P. 309.
5. Матвеев А.В. Побочные реакции системных нестероидных противовоспалительных средств в АР Крым в 2011, 2012 годах и первом квартале 2013 года // Фармакология та лікарська токсикологія. 2013. № 3 (34).
6. Matvieiev O., Ezernitsky O., Matvieieva N. Can severe adverse reactions of nsaid be prevented? // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2014. Vol. 115. P. 61.
7. Talbot J., Aronson J.K. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice, 2011.
8. Маишковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2005.
9. ATC-DDD index 2013 // www.whocc.no/atc_ddd_index.
10. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality // JAMA. 1997. Vol. 277. № 4. P. 301–306.
11. Hartwig S.C., Denger S.D., Schneider P.J. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program // Am. J. Hosp. Pharm. 1991. Vol. 48. № 12. P. 2611–2616.
12. Rawlins M.D. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1981. Vol. 282. № 6268. P. 974–976.
13. Landis J.R., Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data // Biometrics. 1977. Vol. 33. № 1. P. 159–174.

Analysis of Adverse Reactions Severity in Patients Receiving Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs According to the Messages Received in 2011–2016 in the Republic of Crimea

A.V. Petrov¹, A.V. Matveyev^{1,2}, A.Ye. Krashennikov², Ye.A. Yegorova¹, Ye.I. Konyayeva¹

¹ S.I. Georgievsky Medical Academy of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol

² ANO 'National Pharmacovigilance Research Center', Moscow

Contact person: Aleksandr Vasilyevich Matveyev, avmcsmu@gmail.com

In the general structure of adverse drug reactions (ADR) significant role belongs to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Thus, every 12th reaction takes place due to administration of drugs of this group.

The Purpose of the Study: to assess the severity of ADR, developed during therapy with different NSAIDs.

Material and Methods. Analyzed 421 messages on the development of ADR in patients receiving NSAIDs.

For the assessment of the severity of complications there were used: the LDS scale, the method of Karch – Lasagna and Hartwig – Siegel criteria.

Results. The most frequently ADR was evoked by taking Ibuprofen. Diclofenac, Paracetamol, Metamizole sodium, Ketorolac, acetylsalicylic acid and Nimesulide were also associated with a significant amount of complications.

Established that severe ADR rarely develop in patients receiving NSAIDs – from 4 to 15% of cases depending on the applied evaluation method.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, adverse drug reactions, the severity of the reaction



¹ Волгоградский
государственный
медицинский
университет

² Ортопедический
центр
Волгоградской
областной
клинической
больницы № 3

Эффективность сочетанного применения ацеклофенака и толперизона у пациентов с остеоартрозом коленного сустава

О.А. Каплунов^{1, 2}, К.О. Каплунов¹, Е.Ю. Некрасов^{1, 2}

Адрес для переписки: Олег Анатольевич Каплунов, volortho@mail.ru

Цель исследования: оценить влияние сочетанного применения ацеклофенака (Аэртала), нестероидного противовоспалительного препарата преимущественно селективного действия, и толперизона (Мидокалма), миорелаксанта центрального действия, на выраженность боли и функциональные возможности сустава, а также на прогрессирование дегенеративных изменений у пациентов с идиопатическим остеоартрозом коленного сустава.

Материал и методы. В исследование включено 56 амбулаторных больных, страдавших гонартрозом первой и второй степени (по классификации Келлгрена – Лоуренса) и проходивших консервативное лечение с 2015 по 2017 г.

Длительность терапии составила четыре недели.

Эффективность лечения оценивалась по клиническим, параклиническим и лабораторным показателям, в частности по изменению объема движений (амплитуда в градусах) в больном суставе, динамике синовиита (по результатам ультразвукового исследования), выраженности болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале), значений скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка.

Результаты. К концу наблюдения в отношении амплитуды движений в поврежденном суставе и выраженности болевого синдрома отмечены статистически значимые изменения. Однако снижение выраженности синовиита и лабораторных показателей оказалось недостоверным.

Все пациенты переносили терапию удовлетворительно.

Нежелательных явлений не зафиксировано.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак, миорелаксанты центрального действия, толперизон, Аэртал, Мидокалм

Введение

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, причиной которых является поражение всех компонентов сустава – в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [1].

Медико-социальная значимость ОА обусловлена широкой распространенностью, значительным влиянием на качество жизни и трудоспособность. Кроме того, патология ассоциируется с высокой степенью инвалидизации (особенно среди лиц старшего возраста).

Установлено, что ОА страдает 6,43% популяции. Среди лиц старше 45 лет доля больных ОА увеличивается до 13,6% [2].

Однако на сегодняшний день исчерпывающих регламентирующих документов по оказанию медицинской помощи больным ОА не разработано.

Последний стандарт оказания помощи пациентам с гонартрозом (2012) предписывает использовать лишь симптоматические препараты (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антигистаминные, опиоидные анальгетики) [3]. Поэтому на практике врачи



руководствуются клиническими рекомендациями и протоколами лечения больных ОА [4]. Согласно указанным документам оно должно быть трехэтапным [5, 6]:

- 1) немедикаментозное – изменение образа жизни, снижение массы тела, выполнение физических упражнений, ношение ортопедических изделий, физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение;
- 2) медикаментозное – назначение НПВП (парацетамол, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, мелоксикам, ацеклофенак, целекоксиб), опиоидных анальгетиков (трамадол) при неэффективности НПВП, внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС) (метилпреднизолон или триамцинолон), применение хондропротекторов (хондроитин сульфата, глюкозамина сульфата, дериватов гиалуроновой кислоты), ингибиторов интерлейкина 1 – диациреина, неомыляемых соединений авокадо и сои – пиаסקледина;
- 3) хирургическое – эндопротезирование.

Первые неспецифические симптомы ОА – боль, ограничение объема движений отмечаются до рентгенологических изменений сустава и обусловлены, скорее всего, мышечным спазмом. Однако в большинстве отечественных клинических рекомендаций такой класс лекарственных препаратов, как миорелаксанты центрального действия, отсутствует (для сравнения – в казахстанском протоколе лечения ОА (2013) они представлены) [7]. Мы считаем патогенетически оправданным и целесообразным включение миорелаксантов центрального действия в схему комплексной консервативной терапии ОА крупных суставов, особенно на начальных стадиях.

Цель исследования

Авторами исследования была поставлена цель – изучить долговременные эффекты сочетанного применения ацеклофенака и толперизона в отношении боли и функциональных возможностей пораженного сустава, а также в отношении прогрессирования гонартроза.

Материал и методы

С 2015 по 2017 г. проведено проспективное открытое исследование эффективности комплексной консервативной терапии у амбулаторных пациентов с гонартрозом первой и второй степени (по классификации Келлгрена – Лоуренса). Все необходимые требования, позволяющие проводить подобные клинические исследования, выполнены в полном объеме [8].

Консервативное лечение предполагало прием оригинальных препаратов двух фармакологических групп: НПВП и миорелаксантов центрального действия.

В качестве НПВП использовали ацеклофенак (Аэртал®) 200 мг/сут в два приема. Ацеклофенак – производное фенилуксусной кислоты. Он ингибирует обе изоформы циклооксигеназы (ЦОГ), однако преимущественно подавляет экспрессию ЦОГ-2. Препарат предназначен для лечения боли и воспаления при ОА.

Аэртал® характеризуется лучшей переносимостью вследствие слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка [9]. После приема внутрь быстро и хорошо абсорбируется. До 99% вещества связывается с белками плазмы. Пик его концентрации в плазме отмечается через один – три часа. Препарат выводится с мочой в виде гидроксированных метаболитов. Время полувыведения составляет четыре часа.

В качестве миорелаксанта центрального действия был выбран толперизон (Мидокалм®) 150 мг/сут в три приема. Мидокалм® обладает мембраностабилизирующим и местноанестезирующим действием, тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокированию спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Препарат также препятствует поступлению в синапсы Ca^{2+} , что тормозит выделение медиаторов. В стволе головного мозга тормозит проведение возбуждения по ретикулоспинальному пути. Усиливает

NB

Аэртал: показания к применению

Препарат используется:

- для лечения местной боли вследствие травматических повреждений и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе спортивных травм;
- уменьшения воспаления сухожилий, связок, мышц и суставов в случаях растяжения, перенапряжения или ушиба;
- лечения люмбаго, кривошеи и периартрита

периферический кровоток независимо от влияния центральной нервной системы. В развитии этого эффекта играет роль слабое спазмолитическое и адrenoблолирующее действие [10].

Мидокалм® показан при повышенном мышечном тоне и спазмах, сопровождающих заболевания органов движения, в том числе артрозы крупных суставов. Таким образом, назначение данного препарата не является назначением off-label.

Длительность консервативного лечения составила четыре недели.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество пациентов, абс.
Пол	
■ муж.	20
■ жен.	36
Возраст, лет	
■ 30–39	4
■ 40–49	14
■ 50–59	21
■ 60–69	14
■ 70 и более	3
Степень заболевания	
■ первая	20
■ вторая	36
Длительность заболевания, лет	
■ 1–3	16
■ 3–5	28
■ 5–10	11
■ 11 и более	1

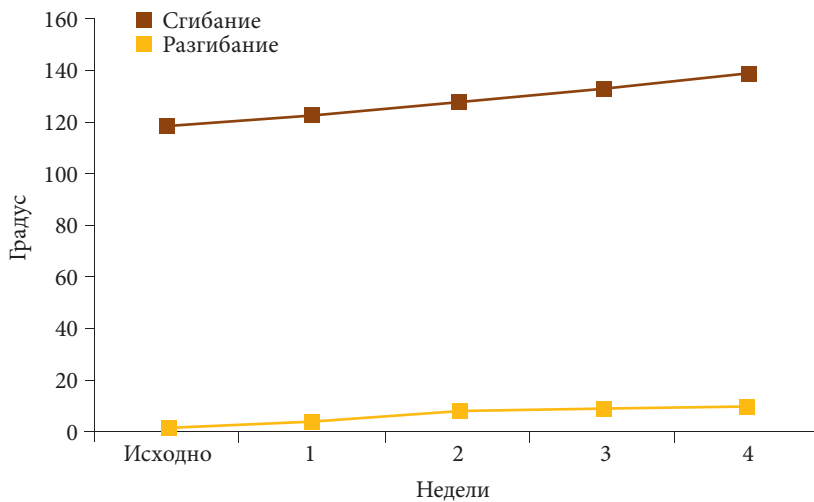


Рис. 1. Динамика амплитуды движений

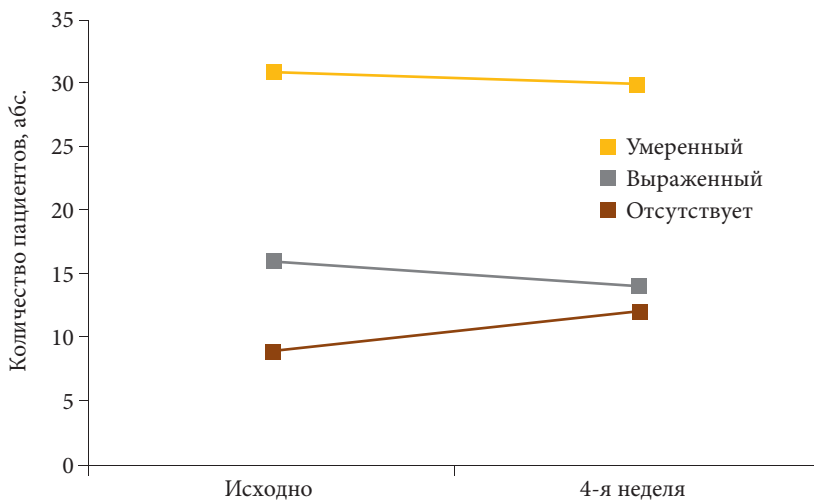


Рис. 2. Динамика выраженности синовита

Учитывая продолжительность применения НПВП, для предупреждения развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта всем больным был рекомендован пероральный прием омепразола 20 мг два раза в день в течение всего курса терапии.

В исследование было включено 56 пациентов. При разработке критериев включения/исключения учитывался зарубежный опыт проведения аналогичных исследований [11].

Критерии включения:

- ✓ амбулаторные больные обоего пола старше 30 лет;
- ✓ подтвержденный ОА коленного сустава первой и второй степени по классификации Келлгрена –

Лоуренса (как минимум одно рентгенографическое подтверждение диагноза в течение трех месяцев до включения в исследование), протекающий с выраженными обострениями, чаще сезонного характера, явлениями стойкого синовита, умеренными воспалительными изменениями в гемограмме (лейкоцитоз до $11 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 20–35 мм/ч и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) на 1–3 мг/л).

Критерии исключения:

- ✓ специфический генез патологии (вторичный ОА);
- ✓ ОА третьей и четвертой степени по классификации Келлгрена –

- ✓ Лоуренса или чрезмерная варусная/вальгусная деформация коленного сустава, слабость связок или нестабильность менисков;
- ✓ применение местных ГКС и/или хондропротекторов в течение трех месяцев до начала исследования или во время его проведения;
- ✓ артропластика или иное хирургическое вмешательство на коленном суставе за шесть месяцев до исследования;
- ✓ проведение физиотерапии во время исследования и/или за три месяца до его начала;
- ✓ сопутствующий тяжелый ОА тазобедренного сустава или других суставов, который может помешать участию в исследовании;
- ✓ боль в коленном суставе, вызванная другими факторами (например, болезнью Педжета);
- ✓ противопоказания к применению назначенных препаратов (НПВП-гастропатии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе) или их непереносимость.

Эффективность терапии оценивалась по клиническим, параклиническим и лабораторным критериям. Клинически констатировали изменение объема движений (амплитуда в градусах) больного сустава и динамику синовита (по результатам ультразвукового исследования (УЗИ)). Изменение выраженности боли определялось с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), воспалительного процесса – по уровню СОЭ и СРБ. Указанные выше показатели, за исключением прогрессирования синовита, изучались до лечения и на каждой неделе исследования. УЗИ проводилось дважды – исходно и на четвертой неделе.

Результаты

Все пациенты выполнили программу исследования.

Среди участников исследования преобладали женщины в возрасте от 50 до 59 лет с длительностью заболевания от трех до пяти лет и второй стадией дегенеративного процесса в фазе обострения (табл. 1).

Ревматология



Исходная оценка состояния участников исследования представлена в табл. 2.

Динамика изучаемых показателей на фоне проводимой терапии – на рис. 1–4.

Обобщенные данные по оцениваемым показателям смотрите в табл. 2.

У большинства больных (n = 51) увеличение амплитуды сгибания и разгибания в коленном суставе было статистически значимо уже с конца второй недели ($20,1 \pm 3,0$ и $6 \pm 1^\circ$, $p < 0,05$ и $p > 0,01$ соответственно), общий объем прироста амплитуды движений составил $26,1 \pm 2,8^\circ$ ($p < 0,001$). Выраженность боли по ВАШ суммарно снизилась на 28 мм ($p < 0,05$). При этом наибольшая динамика также наблюдалась на второй неделе. Позитивная динамика выраженности синовита и лабораторных критериев статистического подтверждения не получила (см. табл. 2).

Таким образом, к концу наблюдения в отношении всех оцениваемых показателей отмечалась положительная тенденция.

Переносимость терапии была удовлетворительной. Нежелательных явлений не зафиксировано.

Выводы

Результаты исследований свидетельствуют:

- 1) при выборе тактики консервативного лечения гонартроза на начальной стадии следует выделять категорию больных с преобладанием призна-

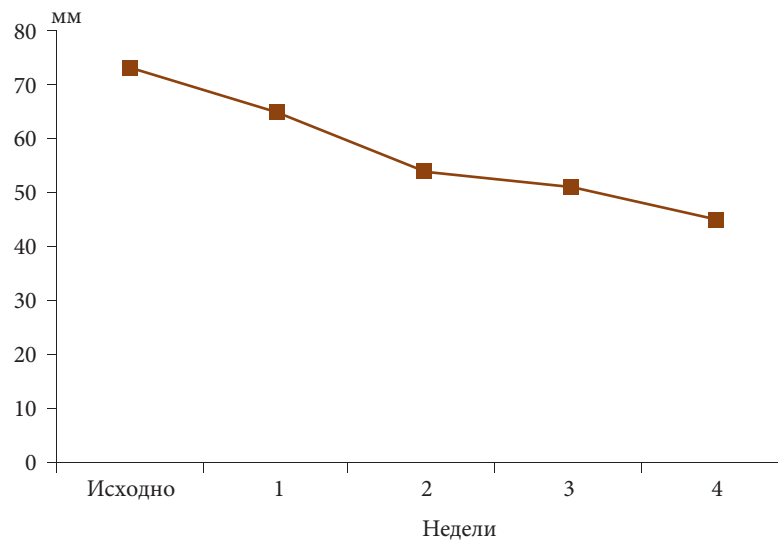


Рис. 3. Динамика интенсивности боли по ВАШ

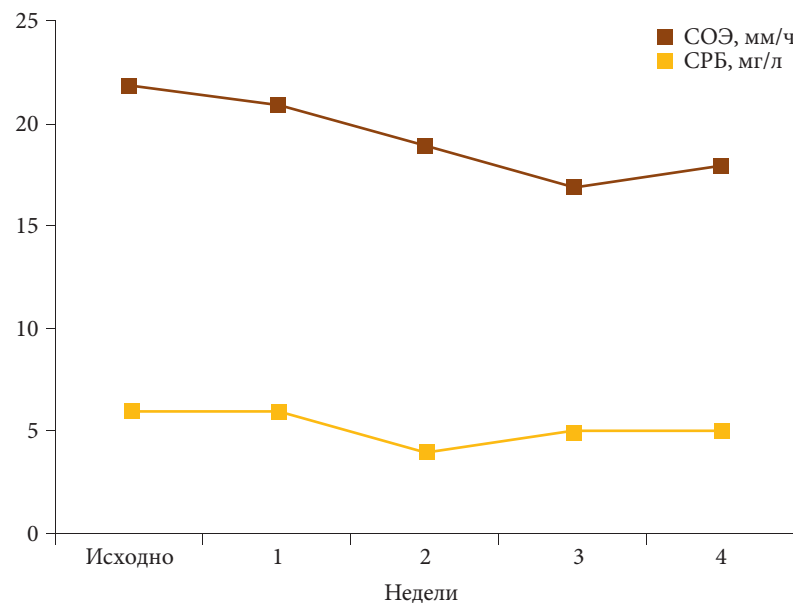


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей на фоне проводимой терапии

Показатель	Исходно	Неделя				t-критерий Стьюдента (p)
		1	2	3	4	
Амплитуда движения сустава, градус						
■ сгибание	79,1 ± 11,5	69,0 ± 5,0	68,0 ± 6,7	66,0 ± 5,0	59,0 ± 7,9	< 0,05
■ разгибание	174,0 ± 4,9	177,0 ± 3,9	177,0 ± 3,0	179,0 ± 4,9	180,0 ± 2,0	< 0,01
Синовит, количество пациентов, абс.						
■ отсутствует	9	–	–	–	12	> 0,1
■ умеренный	31	–	–	–	30	> 0,1
■ выраженный	16	–	–	–	14	> 0,1
Боль по ВАШ, мм	73 ± 12	65 ± 11	54 ± 9	51 ± 7	45 ± 5	< 0,05
СОЭ, мм/ч	22 ± 4	21 ± 3	19 ± 3	17 ± 2	18 ± 1	> 0,1
СРБ, мг/л	6 ± 1	6 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	> 0,1



- ков фазы обострения по типу артритической. Данная фаза характеризуется стойким синовитом и воспалительным процессом;
- 2) добавление в схему комплексного консервативного лечения ОА коленного сустава, особенно у выше упомянутой категории больных, оригинальных препаратов Аэртал® 200 мг/сут в два приема и Мидокалм® 450 мг/сут в три приема позволяет добиться раннего положительного ответа;
 - 3) при определении эффективности схемы лечения гонартроза первой и второй степени сонографическая динамика синовита и изменение лабораторных показателей воспаления не являются доказательными;
 - 4) необходимо рассмотреть возможность включения толперизона (препарата Мидокалм®) в регламентирующие документы по лечению больных ОА крупных суставов. ☺

Литература

1. Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Национальные рекомендации по ведению больных с остеоартрозом // *rheumatology.ru*.
2. Эрдес Ш.Ф., Галушко Е.А., Бизоркина Д.И. и др. Распространенность суставного синдрома в России // Научно-практическая ревматология: тезисы докладов IV съезда ревматологов России. Казань, 2005.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2012 № 1498н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при гонартрозе и сходных с ним клинических состояниях» // *docs.cntd.ru/document/499001004*.
4. Каплунов О.А., Бирюков С.Н., Берсанов В.Х. Тактика применения пролонгированных кортикостероидов и солей гиалуроновой кислоты в лечении артроза коленного сустава // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015. № 1. С. 58–62.
5. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // *Lancet*. 2011. Vol. 377. № 9783. P. 2115–2126.
6. Pereira D., Peleteiro D., Araujo J. et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review // *Osteoarthritis Cartilage*. 2011. Vol. 19. № 11. P. 1270–1285.
7. Клинический протокол. Остеоартроз (дата обращения 10.06.2017) // *diseases.medelement.com/disease/%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BE%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B7/14512*.
8. Каплунов К.О. Особенности применения методик социологии медицины в условиях детского инфекционного стационара // *Менеджер здравоохранения*. 2015. № 1. С. 35–39.
9. Цурко В.В., Иванова Т.Б. Ацеклофенак (Аэртал): данные экспериментальных и клинических исследований при суставном синдроме // *Клиническая геронтология*. 2009. Т. 15. № 2. С. 50–54.
10. Калягин А.Н. Мидокалм при болезненном мышечном спазме у больных остеоартрозом // *Российский журнал боли*. 2006. № 2 (11). С. 25–28.
11. Russu O.M., Feier A.M., Pop T.S. et al. Changes in knee joint space width in treatment with a new hyaluronic-based hydrogel // *Acta Medica Marisiensis*. 2017. Vol. 63. № 3. P. 125–128.

Effectiveness the Concomitant Use of Aceclofenac and Tolperisone at Patients with Osteoarthritis of the Knee

O.A. Kaplunov^{1,2}, K.O. Kaplunov¹, Ye.Yu. Nekrasov^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University

² Orthopaedic Center of Volgograd Regional Clinical Hospital № 3

Contact person: Oleg Anatolyevich Kaplunov, volortho@mail.ru

The Purpose of the Study. Evaluation of the effect of combined application of aceclofenac (Airtal®), nonsteroidal anti-inflammatory drug of mainly selective action, and tolperisone (Mydocalm®), a muscle relaxant of central action, on the pain manifestation and the functionality of the joint as well as on the progression of degenerative changes in patients with idiopathic osteoarthritis of the knee.

Material and Methods. The study included 56 outpatients suffering from gonarthrosis of first and second degree (Kellgren – Lawrence classification). All of them took the course of conservative treatment of four weeks duration from 2015 to 2017.

The efficiency of treatment was evaluated by clinical, paraclinical and laboratory parameters, particularly for the range of motion changes (amplitude in degrees) in the diseased joint, the dynamics of synovitis (by the ultrasound research results), pain syndrome (by visual analog scale), sedimentation rate of erythrocytes and C-reactive protein.

Results. By the end of the observations of the range of motion in the damaged joint and the severity of pain statistically significant changes were noticed. However, the reduction of synovitis manifestation and laboratory parameters were unreliable. All patients tolerated the therapy satisfactorily. Adverse events have not been registered.

Key words: osteoarthritis, gonarthrosis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac, muscle relaxants central action, tolperison, Airtal, Mydocalm



АЭРТАЛ®
ацеклофенак



Ацеклофенак обладает лучшей
ЖКТ-переносимостью среди НПВП¹



Существенное снижение интенсивности боли²
и улучшение функциональной активности суставов³



Высокая **комплаентность** терапии (94%)⁴

БЕЗОПАСНОСТЬ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ!*



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

1. Jordi Castellsague et al. Project Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). Drug Saf 2012; 35 (12): 1127-1146, p.1141. // 2. Martin-Mola E., Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1995; 15(3):111-6. // 3. G. Pasero, G. Ruju and coauthors. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. Current Therapeutic Research Vol. 55, No. 7, July 1994. // 4. Lemmel EM et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin. 2002;18(3):146-53. // *Безопасность медикаментозной терапии. Реклама



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

² Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

³ Клиническая
ревматологическая
больница № 25,
Санкт-Петербург

Значение определения аллельных генов HLA-DRB1 и спектра антифосфолипидных антител для прогнозирования ответа на иммуносупрессивную терапию у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Е.А. Белолипецкая¹, И.Б. Беляева¹, В.И. Мазуров¹, С.В. Лапин²,
О.Ю. Ткаченко², В.И. Гусева², Е.А. Трофимов¹, О.В. Инамова³

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

Цель исследования: изучить влияние разных схем иммуносупрессивной терапии на клинико-иммунологическую активность и динамику антифосфолипидных антител (АФА) у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС) в зависимости от выявленных групп аллельных генов HLA локуса DRB1.

Материал и методы. В исследование включено 52 пациента с активной СКВ. Их разделили на две группы по 26 человек. Основную группу составили больные СКВ с АФА, 19 из них с АФС, контрольную – больные СКВ без АФА. В зависимости от терапии пациенты обеих групп были разделены на две подгруппы.

Подгруппа А получала комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно № 3 и циклофосфамидом 1000 мг в/в капельно однократно. Кроме того, два пациента с СКВ и АФС применяли ритуксимаб 1000 мг в/в капельно два введения с перерывом две недели. Подгруппе Б назначены преднизолон 1 мг/кг/сут перорально в течение четырех недель, Плаквенил 200 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут. В дальнейшем все участники исследования получали комбинированную терапию: перорально преднизолон 0,5 мг/кг/сут со снижением дозы до 0,2 мг/кг/сут, Плаквенил 200 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут.

Длительность наблюдения – шесть месяцев.

Оценивались активность СКВ по индексу SELENA-SLEDAI, уровень антител к двуспиральной ДНК, компоненты комплемента и АФА, определялись группы аллельных генов HLA локуса DRB1.

Результаты. У пациентов с СКВ и АФС по сравнению с больными СКВ с бессимптомным носительством АФА наблюдается более значимая активность заболевания по индексу SELENA-SLEDAI и высокий уровень антикардиолипидных антител иммуноглобулина (Ig) G и антител к бета-2-гликопротеину 1 (анти-бета-2-ГП-1). При активном течении СКВ, сочетающейся с АФС, применение интенсивных схем иммуносупрессивной терапии, включающих комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом, способствует существенному снижению активности заболевания по индексу SELENA-SLEDAI, уровня антител к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, аннексину IgM, анти-бета-2-ГП-1. Аллельный ген HLA-DRB1*13 чаще обнаруживается у пациентов с СКВ и АФС. У больных СКВ, являющихся носителями аллельного гена HLA-DRB1*07, применение иммуносупрессивной терапии достоверно чаще приводит к снижению клинико-лабораторной активности СКВ (≤ 3 балла по индексу SELENA-SLEDAI), чем у носителей других локусов DRB1.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, иммуносупрессивная терапия, антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, антитела к аннексину, аллели гена HLA локуса DRB1



Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся иммуновоспалительным повреждением различных тканей и внутренних органов. У 50% больных СКВ при наличии антифосфолипидных антител (АФА) развивается вторичный антифосфолипидный синдром (АФС) [1, 2]. Последний представляет собой симптомокомплекс: рецидивирующие тромбозы и/или акушерская патология (чаще невынашивание беременности) и связан с синтезом АФА: волчаночного антикоагулянта (ВА), антикардиолипидных антител (АКЛ) и антител к бета-2-гликопротеину 1 (анти-бета-2-ГП-1) [1].

Частота обнаружения АФА у больных СКВ варьируется – от 12 до 44% для ВА и от 10 до 19% для анти-бета-2-ГП-1.

В 2003 г. описан серонегативный вариант АФС, при котором в крови не определяются диагностически значимые титры антител, однако могут присутствовать антитела к протромбину, аннексину V, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (аФС-ПТ) и отрицательно заряженным фосфолипидам [3]. Роль указанных антител в клинических проявлениях АФС до конца не определена.

СКВ и АФС ассоциируются с генами главного комплекса гистосовместимости HLA. Одним из самых значимых генов, которыми обусловлена СКВ, является HLA-DRB1. При этом наличие определенных аллелей связано не столько с самим заболеванием, сколько с продукцией определенных антител [4].

В терапии СКВ основная роль отводится препаратам с иммуносупрессивными свойствами: глюкокортикостероидам (ГКС), цитостатикам (циклофосфамиду, азатиоприну, метотрексату, микофенолата мофетилу), аминоксинолиновым средствам (хлорохину, гидроксихлорохину).

Наиболее эффективными при СКВ признаны ГКС короткого действия (преднизолон, метилпреднизолон).

При высокой активности СКВ для достижения быстрого контроля над заболеванием можно использовать пульс-терапию (метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно последовательно три инъекции, затем ежемесячно) [5, 6].

Цитотоксические препараты применяются в комплексе с ГКС, что позволяет ускорить достижение ремиссии и снизить поддерживающую дозу последних. Циклофосфамид (Эндоксан) считается препаратом выбора для индукции ремиссии при волчаночном нефрите и тяжелом поражении центральной нервной системы. Препарат применяется с ГКС в комбинированной пульс-терапии в дозе 1000 мг в/в капельно однократно в первый день [6]. Азатиоприн 50–150 мг/сут используется для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии люпус-нефрита, лечения аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении, поражений кожи, генерализованной СКВ. Микофенолата мофетил 1000–3000 мг/сут применяется при люпус-нефрите. Метотрексат 15–30 мг/нед является препаратом выбора при волчаночном артрите и поражениях кожи.

Гидроксихлорохин 200–400 мг/сут снижает риск тромбообразования, способствует поддержанию ремиссии и предупреждению рецидивов у пациентов с СКВ и АФА [5]. Необходимо отметить, что влияние иммуносупрессивной терапии на АФА у больных СКВ и АФС до сих пор не определено [6, 7].

При СКВ и АФС представляется перспективным использование генно-инженерных биологических препаратов, в частности ритуксимаба. Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело против антигена CD20, экспрессируемого на В-лимфоцитах. Режим применения стандартный – две в/в инфузии по 500–1000 мг с интервалом две недели каждые шесть месяцев.

Установлено, что у больных СКВ ритуксимаб снижает уровень АФА. Однако в исследовании D. Erkan и соавт. у больных СКВ

В терапии системной красной волчанки основная роль отводится препаратам с иммуносупрессивными свойствами: глюкокортикостероидам, цитостатикам (циклофосфамиду, азатиоприну, метотрексату, микофенолата мофетилу), аминоксинолиновым средствам (хлорохину, гидроксихлорохину)

и АФС не обнаружено динамики значений АФА на фоне такого лечения [8, 9]. Опыт применения препарата у пациентов с СКВ и АФС недостаточно большой, поэтому, чтобы сделать окончательный вывод об эффективности или неэффективности ритуксимаба у таких больных, требуются дальнейшие наблюдения и исследования.

Для профилактики тромбозов у пациентов с СКВ и АФС назначают антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту, дипиридамола). При эпизодах тромбоза показаны антикоагулянты прямого действия (гепарин натрия (индивидуальный подбор дозы) под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, низкомолекулярный гепарин), в дальнейшем – непрямые антикоагулянты (варфарин с контролем дозы в зависимости от уровня международного нормализованного отношения) [5, 6].

Целью нашего исследования стала оценка влияния разных схем иммуносупрессивной терапии, включая применение блокаторов пролиферации зрелых В-лимфоцитов (ритуксимаба), на клинико-иммунологическую активность и динамику АФА у больных СКВ с и без АФС в зависимости от выявления групп аллельных генов HLA локуса DRB1.

Материал и методы

В исследование включено 52 больных СКВ, проходивших лечение в клинической ревматологической

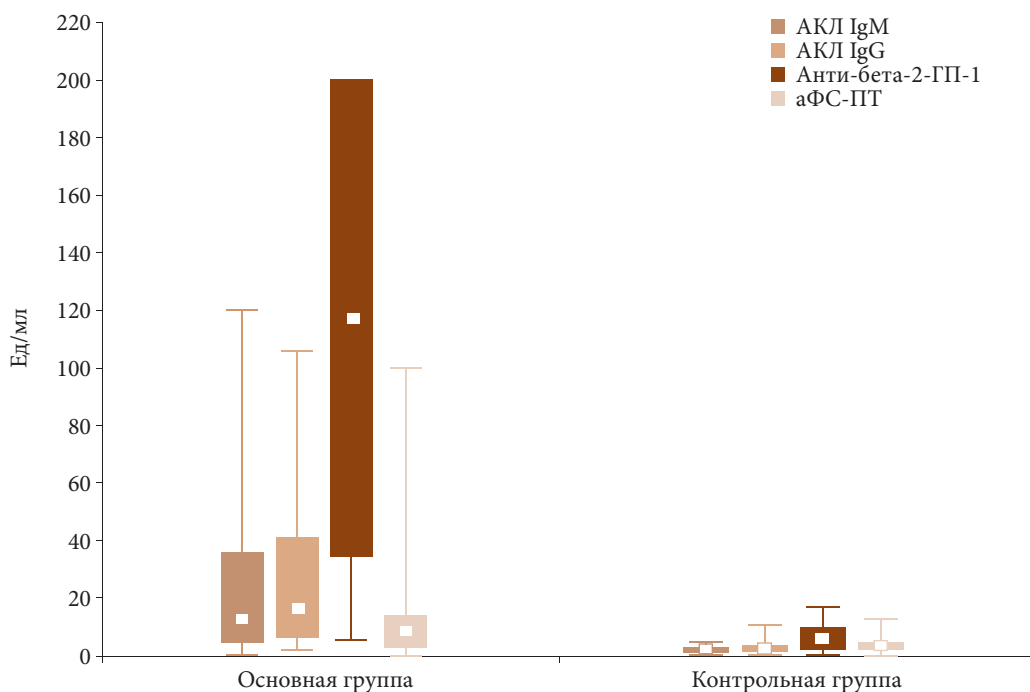


Рис. 1. Уровень АФА в основной и контрольной группах (Ме, интерквартильный размах, минимум и максимум)

больнице № 25 Санкт-Петербурга. Среди участников исследования 49 (94%) женщин и трое (6%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 45 (от 18 до 56) лет, длительность заболевания – 12 (от 0,5 до 18) лет. Медиана (Ме) активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI – 12,2 (от 5,8 до 16) балла. Пациенты были распределены на две группы: основную и контрольную. Основную группу (n = 26) составили больные с АФА. У 19 (70%) из них СКВ сочеталась с АФС. В контрольную группу (n = 26) вошли пациенты без АФА. Группы были сравнимы по полу,

возрасту, длительности и активности заболевания.

В зависимости от проводимой иммуносупрессивной терапии пациенты обеих групп были разделены на подгруппы А и Б. Подгруппа А (семь человек основной группы и столько же контрольной) на первом этапе лечения получала комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно № 3 и циклофосфамидом 1000 мг в/в капельно однократно. Двум пациентам с СКВ и АФС из основной группы назначен ритуксимаб 1000 мг в/в капельно два введения с перерывом две недели. На втором этапе лечения подгруппе А назначены перорально преднизолон 0,5 мг/кг/сут с постепенным снижением до 0,2 мг/кг/сут, Плаквенил 200 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут. Подгруппа Б (17 человек из основной группы, 19 – из контрольной) исходно получала комбинированную терапию: преднизолон 1 мг/кг/сут в течение четырех недель со снижением дозы до 0,2 мг/кг/сут, Плаквенил 200 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут. Все пациенты с АФС дополнитель-

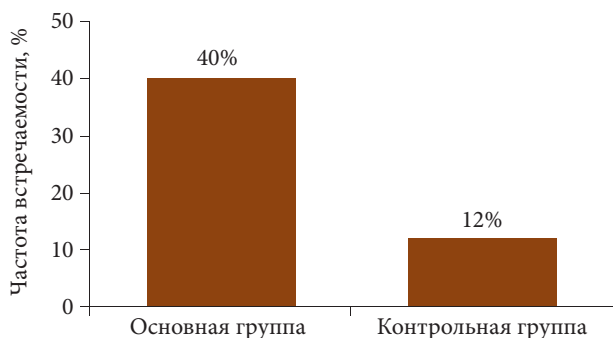


Рис. 2. Частота выявления аллельного гена HLA-DRB1*13 в основной и контрольной группах

но получали дезагрегантную терапию – ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

Длительность наблюдения составила шесть месяцев.

Для оценки активности СКВ использовали индекс SELENA-SLEDAI. Уровень антител к двуспиральной ДНК определялся с помощью иммунофлюоресценции, компонентов комплемента С3 и С4 – методом простой радиальной иммунодиффузии, АФА: АКЛ иммуноглобулинов (Ig) G и M, анти-бета-2-ГП-1 IgGAM, BA, аФС-ПТ и антител к аннексину V IgG/IgM – методом иммуноферментного анализа. Группы аллельных генов HLA локуса DRB1 определялись с помощью HLA-типирования.

Для обработки результатов использовали программу STATISTICA 6.0, методы непараметрической статистики (U-критерий Манна – Уитни). Уровень значимости – 0,05.

Результаты и их обсуждение

Через шесть месяцев терапии в основной и контрольной группах показатели активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI достоверно снизились относительно исходных значений, что свидетельствовало о низкой активности болезни.

Медиана активности СКВ в основной группе оказалась выше, чем в контрольной группе (5 и 4 балла соответственно), однако статистических различий получено не было. Достоверно более низкие значения компонентов комплемента С4 и С3 отмечены у больных СКВ с АФА по сравнению с пациентами с СКВ, но без АФА (p < 0,05). Уровень АФА (АКЛ IgG и IgM, анти-бета-2-ГП-1 и аФС-ПТ) в основной группе, наоборот, оказался достоверно выше, чем в контрольной (p < 0,05), однако он не выходил за референсные значения (рис. 1). Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющейся иммунологической активности у больных СКВ с АФА.

При сравнении частоты встречаемости групп аллельных генов HLA локуса DRB1 статистически



Показатели активности СКВ у больных СКВ с и без АФА в зависимости от схемы терапии через шесть месяцев наблюдения, Ме и интерквартильный размах

Показатель, балл	Основная группа		Контрольная группа	
	подгруппа А (n = 7)	подгруппа Б (n = 17)	подгруппа А (n = 7)	подгруппа Б (n = 19)
Активность СКВ по индексу SELENA-SLEDAI	4 [6; 8]	6 [2; 11]	5 [4; 10]	7 [2; 10]
Антитела к двуспиральной ДНК, Ед/мл	17,00 [4,20; 283,00]	12,09 [0,57; 37,00]	0,35 [0,03; 145,00]	22,67 [10,00; 71,00]
Компонент комплемента С3, г/л	0,60 [0,00; 1,15]	0,89 [0,71; 1,04]	1,11 [0,92; 1,55]	0,98 [0,86; 1,12]
Компонент комплемента С4, г/л	0,09 [0,06; 0,17]	0,14 [0,05; 0,17]	0,30 [0,20; 0,90]	0,22 [0,17; 0,38]
АКЛ IgG, Ед/мл	34,78 [18,48; 62,00]	18,00 [4,12; 41,00]	1,88 [1,50; 3,93]	2,45 [1,19; 3,34]
АКЛ IgM, Ед/мл	34,23 [13,00; 68,00]	12,00 [5,91; 15,15]	1,96 [1,34; 3,19]	1,68 [0,70; 2,86]
Анти-бета-2-ГП-1 IgGAM, Ед/мл	148,00 [67,00; 200,00]	85,00 [33,54; 156,00]	2,49 [0,08; 3,69]	5,57* [2,78; 12,00]
аФС-ПТ, Ед/мл	3,16 [0,00; 5,73]	10,00* [5,52; 15,26]	3,73 [2,32; 8,00]	3,30 [2,25; 5,08]
Антитела к аннексину V IgG, Ед/мл	0,76 [0,00; 1,07]	0,84 [0,38; 1,42]	0,57 [0,28; 0,83]	0,70 [0,60; 1,04]
Антитела к аннексину V IgM, Ед/мл	0,73 [0,00; 0,86]	1,19* [0,76; 5,86]	0,68 [0,52; 1,18]	0,74 [0,44; 0,93]

* $p < 0,05$ – достоверное различие показателей в группе больных, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом.

значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). В отношении клиничко-лабораторной активности СКВ в зависимости от группы аллельных генов достоверной разницы также не получено ($p > 0,05$). Однако в основной группе частота обнаружения аллели HLA-DRB1*13 была выше ($p = 0,06$) (рис. 2).

Важно отметить, что через шесть месяцев лечения у пациентов с СКВ при бессимптомном носительстве АФА ($n = 7$) по сравнению с больными СКВ и АФС ($n = 19$) зафиксированы более низкие показатели клиничко-лабораторной активности патологии по индексу SELENA-SLEDAI – Ме 2,0 [1,0; 6,0] и 8,0 [5,0; 10,0] балла ($p = 0,04$), АКЛ IgG – Ме 4,08 [3,31; 10,52] и 34,78 [11,00; 62,00] Ед/мл ($p = 0,0004$), анти-бета-2-ГП-1 – Ме 27,80 [12,00; 200,00] и 124,00 [41,00; 200,00] Ед/мл ($p = 0,025$). Следовательно, у вторых по сравнению с первыми заболеванием протекает более активно, несмотря на проводимое лечение. Это подтверждает обоснованность применения агрессивной иммуносупрессивной терапии у лиц с активной СКВ и АФС.

Сравнение клиничко-иммунологических показателей больных СКВ с и без АФА продемонстрировало, что через шесть месяцев у получавших пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом по сравнению с получавшими исходно

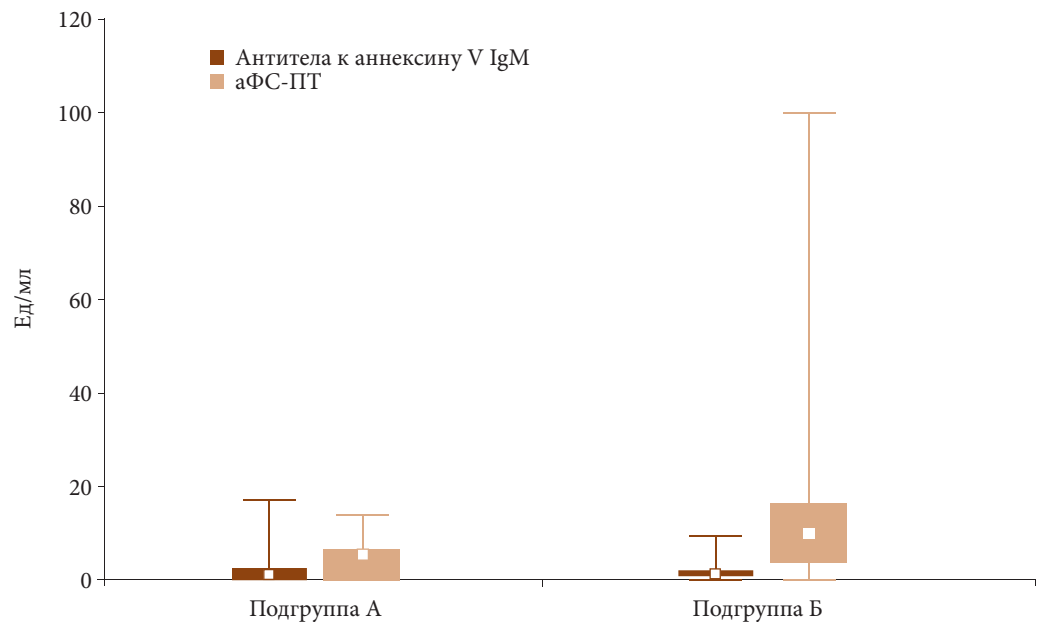


Рис. 3. Уровень антител к аннексину V IgM и ФС-ПТ у пациентов основной группы (Ме, интерквартильный размах, минимум и максимум)

пероральную терапию показатели активности заболевания по индексу SELENA-SLEDAI были ниже, однако достоверных различий между группами получено не было.

К концу наблюдения в подгруппе А основной группы уровень аФС-ПТ и антител к аннексину V IgM оказался достоверно меньше, чем в подгруппе Б ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно) (рис. 3, таблица). Следовательно, комбинированная пульс-терапия высокими дозами эффективно снижает продукцию антител у пациентов

с СКВ и АФА. В результате уменьшается риск тромботических осложнений и улучшается прогноз заболевания.

Аналогичная тенденция наблюдалась в контрольной группе. В подгруппе А по сравнению с подгруппой Б уровень анти-бета-2-ГП-1 через шесть месяцев оказался достоверно ниже (Ме 2,49 [0,08; 3,69] и 5,57 [2,78; 12,0] Ед/мл соответственно ($p < 0,05$) (см. таблицу)).

Через шесть месяцев пульс-терапия метилпреднизолоном и цикло-

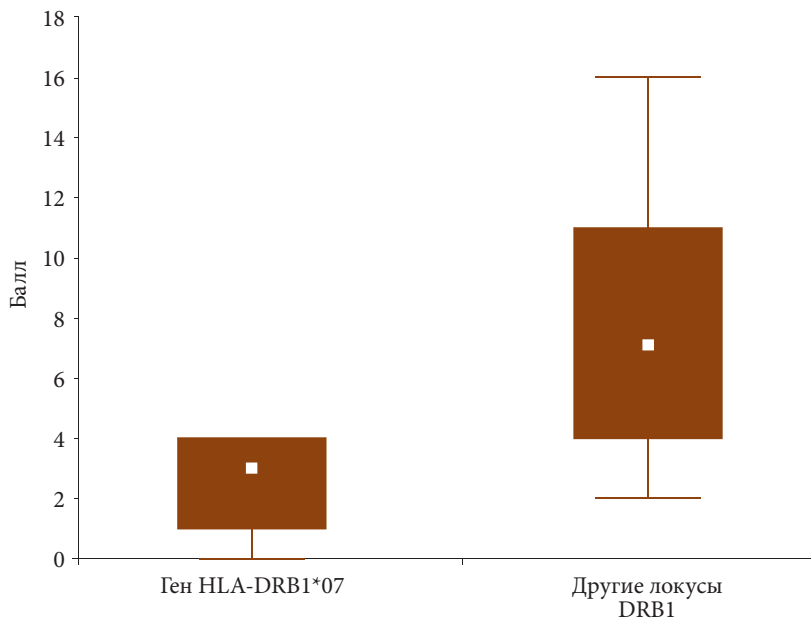


Рис. 4. Уровень клинико-лабораторной активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI у пациентов с СКВ в зависимости от выявления гена HLA-DRB1*07 или других локусов DRB1 (Ме, интерквартильный размах, минимум и максимум)

фосфамидом по сравнению с пероральной иммуносупрессивной терапией у больных СКВ и АФС способствовала более значимому снижению активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI, уровня АКЛ IgM и IgG, антител к аннексину V IgM и аФС-ПТ ($p < 0,05$). При сравнении эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов с СКВ без АФА установлено, что при носительстве генов HLA-DRB1*07 достоверно чаще достигалась низкая клинико-лабораторная активность СКВ (≤ 3 балла), чем при носительстве других локусов DRB1 ($p = 0,01$) (рис. 4). У носителей гена HLA-DRB1*03 по окончании пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом достоверно чаще сохранялась средне-

высокая клинико-лабораторная активность СКВ ($7,8 \pm 1,5$ балла) ($p = 0,05$).

Таким образом, генетические маркеры могут быть предикторами ответа на иммуносупрессивную терапию.

Важно отметить, что у получавших ритуксимаб после двух инфузий показатели активности СКВ сократились более чем в три раза (с 14,2 до 4,6 и с 12,8 до 4,1 балла), уровень аФС-ПТ – почти в пять раз (с 4,97 до 0,00 и с 5,01 до 0,00 Ед/мл), антител к аннексину V IgM – более чем в десять раз (с 1,12 до 0,00 и с 0,97 до 0,00 Ед/мл). Можно предположить, что ритуксимаб у больных СКВ и АФС является эффективным методом лечения. Однако для подтверждения этого требуются дальнейшие наблюдения.

Выводы

Исходя из полученных данных, можно сделать следующие выводы.

1. У пациентов с СКВ и АФС по сравнению с больными СКВ с симптомным и бессимптомным носительством АФА наблюдается более значимая активность заболевания по индексу SELENA-SLEDAI и высокий уровень АКЛ IgG и анти-бета-2-ГП-1.

2. При активном течении СКВ, сочетающейся с АФС, применение интенсивных схем иммуносупрессивной терапии, включающих комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом, способствует существенному снижению активности заболевания по индексу SELENA-SLEDAI и уровня АФА (аФС-Пт, антител к аннексину IgM, анти-бета-2-ГП-1). Это приводит к уменьшению риска тромботических осложнений и улучшению прогноза заболевания.

3. Аллельный ген HLA-DRB1*13 чаще обнаруживается у пациентов с СКВ и АФС. У больных СКВ, являющихся носителями аллельного гена HLA-DRB1*07, применение иммуносупрессивной терапии достоверно чаще приводит к снижению клинико-лабораторной активности СКВ (≤ 3 балла по шкале SELENA-SLEDAI), чем у носителей других локусов DRB1. Поэтому оценка спектра аллельных генов HLA-DRB1 у лиц с СКВ может иметь прогностическое значение в отношении развития АФС, а также служить предиктором удовлетворительного ответа на иммуносупрессивную терапию.

4. Полученные данные о высокой эффективности ритуксимаба у больных СКВ и АФС требуют подтверждения на большем количестве пациентов. ☺

Литература

1. Gómez-Puerta J.A., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome // J. Autoimmun. 2014. Vol. 48–49. P. 20–25.
2. Biggioggero M., Meroni P.L. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome // Autoimmun. Rev. 2010. Vol. 9. № 5. P. A299–304.

3. Sciascia S., Murru V., Sanna G. et al. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities // J. Thromb. Haemost. 2012. Vol. 10. № 12. P. 2512–2518.
4. Sebastiani G.D., Morozzi G., Bellisai F. et al. Anticofactor autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical and HLA class II associations // Immunol. Invest. 2008. Vol. 37. № 4. P. 375–385.



5. Erkan D., Aguiar C.L., Andrade D. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. № 6. P. 685–696.
6. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-ного, 2017.
7. Cervera R., Rodriguez-Pintó I., Colafrancesco S. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies task force report on catastrophic antiphospholipid syndrome // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. № 7. P. 699–707.
8. Sciascia S., Khamashta M.A., D'Cruz D.P. Targeted therapy in antiphospholipid syndrome // Curr. Opin. Rheumatol. 2014. Vol. 26. № 3. P. 269–275.
9. Erkan D., Vega J., Ramón G. et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome // Arthritis Rheum. 2013. Vol. 65. № 2. P. 464–471.

The Importance of Allelic Genes HLA-DRB1 and Antiphospholipid Antibodies Spectrum Determination for the Prediction of the Response to Immunosuppressive Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome

Ye.A. Belolipetskaya¹, I.B. Belyayeva¹, V.I. Mazurov¹, S.V. Lapin², O.Yu. Tkachenko², V.I. Guseva², Ye.A. Trofimov¹, O.V. Inamova³

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

² I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

³ Clinical Rheumatological Hospital № 25, St.-Petersburg

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

The Purpose of the Study: to study the effect of immunosuppressive therapy different schemes on clinical, immunological activity and the dynamics of antiphospholipid antibodies (APA) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS) based on detection of groups of allelic genes of the HLA locus DRB1.

Material and Methods. In the study 52 patients were included with active SLE. They were divided into two groups of 26 people. The main group consisted of SLE patients with APA, 19 of them with APS, the control – SLE patients without APA.

Depending on the therapy, the patients in both groups were divided into two subgroups. Subgroup A received a combined pulse-therapy with methylprednisolone in the dose of 1000 mg intravenous drip No. 3 and cyclophosphamide in the dose of 1000 mg intravenous drip once. In addition, two patients with SLE and APS used rituximab of 1000 mg/drip in two cycles with a break for two weeks. The subgroup B was assigned to the prednisolone in the dose of 1 mg/kg/day orally for four weeks, Plaquenil 200 mg/day and azathioprine 100 mg/day. Further, all participants received combined therapy: oral prednisolone 0.5 mg/kg/day with a reduction in dose to 0.2 mg/kg/day, Plaquenil of 200 mg/day and azathioprine 100 mg/day.

The period of observation lasted for six months.

We evaluated the SLE activity index SELENA-SLEDAI, level of antibodies to double-stranded DNA, complement components and AFA were determined in a group of allelic genes of the HLA locus DRB1.

Results. In patients with SLE and APS compared to SLE patients with asymptomatic carriage of APA is being observed more significant disease activity index SELENA-SLEDAI and high levels of anticardiolipin antibodies immunoglobulin (Ig) G and antibodies to beta-2-glycoprotein 1 (anti-beta-2-GP-1).

With the active for SLE, combined with APS, the use of intensive immunosuppressive therapy schemes, including combined pulse-therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide, resulted in significant reduction in disease activity index SELENA-SLEDAI, level of antibodies to phosphatidylserine-prothrombin complex, annexin IgM, anti-beta-2-GP-1.

Allelic gene HLA-DRB1*13 can be more commonly found in patients with SLE and APS. In SLE patients who are the carriers of the gene allele HLA-DRB1*07, the use of immunosuppressive therapy significantly more often leads to the decrease in clinical and laboratory activity of SLE (≤ 3 points on the index SELENA-SLEDAI) than in carriers of other DRB1 loci.

Key words: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, immunosuppressive therapy, antibodies to phosphatidylserine-prothrombin complex, antibodies annexin, the alleles of the gene HLA DRB1 locus

Ревматология



Болезнь Фабри в практике ревматолога

В.Т. Комаров, Н.С. Хичина

Адрес для переписки: Наталия Серафимовна Хичина, nataliyahichina@rambler.ru

Боль в области дистальных межфаланговых суставов верхних и нижних конечностей обычно расценивается как признак ревматических патологий. Однако таковая может быть следствием заболеваний другой этиологии. В статье на конкретном примере рассмотрен аналогичный случай. Пациент с артралгией в течение длительного времени наблюдался по поводу разных ревматических заболеваний. Через 17 лет был поставлен правильный диагноз – болезнь Фабри (редкая генетическая патология). Известно, что своевременная диагностика позволяет назначить адекватное лечение, как следствие, улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: болезнь Фабри, ангиокератомы, альфа-галактозидаза, гипогидроз, акропарестезии, боли в суставах, гипертрофия левого желудочка, почечная недостаточность, семейный скрининг

Болезнь Фабри – прогрессирующая, мультисистемная, X-сцепленная лизосомная болезнь накопления вследствие дефекта в гене, кодирующем фермент альфа-галактозидазу. Данная патология сопровождается высоким риском осложнений [1–3]. Кроме того, она ассоциируется с преждевременной смертью от почечной недостаточности, кардио- и цереброваскулярной патологий [4]. Основная причина болезни – неспособность расщеплять определенные гликофинголипиды. Это приводит к прогрессирующему, внутрилизосомальному накопле-

нию субстрата в разных типах клеток [3, 4]. Распространенность болезни Фабри варьируется от одного случая на 40 тыс. у мужчин до одного случая на 117 тыс. в общей популяции. Результаты недавно проведенного регионального пилотного скринингового исследования новорожденных свидетельствуют, что ее встречаемость среди живорожденных достигает одного случая на 3,1 тыс. Несмотря на X-сцепленный тип наследования болезни Фабри, большая доля гетерозиготных женщин также страдает от выраженных симптомов болезни [5, 6].

Болезнь Фабри может манифестировать в разном возрасте, иметь разный набор симптомов и характер прогрессирования. Однако чаще патология проявляется в детском возрасте и у подростков [1, 5].

Клинические проявления

Одним из наиболее инвалидирующих симптомов у детей признана периферическая нейропатическая боль. Она описывается как хроническая, ноющая, покалывающая, жгучая в ладонях и подошвах. Острая, мучительная боль в конечностях может быть вызвана болезнью, физическими упражнениями, лихорадкой, стрессом или изменениями погоды. Эти эпизоды продолжаются от нескольких минут до нескольких недель и, как правило, сопровождаются лихорадкой, болями в суставах, иногда повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Часто они ошибочно принимаются за суставные боли [7, 8].

В детском возрасте отмечаются характерные для болезни Фабри поражения кожи – ангиокератомы, которые локализуются симметрично на бедрах, спине, ягодицах, в области коленных суставов и пупка, а также гипо- или ангидроз.

При болезни Фабри происходит накопление сфинголипидов и гликопротеина в органах сердечно-сосудистой системы и почках.



Поэтому отмечаются симптомы стенокардии, поражение клапанов сердца (митральная недостаточность и аортальный стеноз), гипертрофия левого желудочка, протеинурия, снижение фильтрационной способности почек, почечная недостаточность.

Артериальная гипертензия (скорее всего, почечного происхождения) усиливает нарушения со стороны сердца и способствует поражению сосудов мозга.

К изменениям со стороны желудочно-кишечного тракта относятся тошнота, рвота, диарея, боли в животе [8].

Нередко обнаруживаются деформации дистальных межфаланговых суставов, остеопороз позвонков и асептический некроз головки бедренной и таранных костей, что может стать причиной постановки неверного диагноза.

Возможна также задержка роста и полового развития.

Диагностика

Несмотря на то что болезнь Фабри, как правило, манифестирует в детском или подростковом возрасте, она часто остается незамеченной до совершеннолетия. Нередко пациенты живут с неверным диагнозом до 30-летнего возраста [1]. Данные регистра пациентов с болезнью Фабри свидетельствуют, что задержка в постановке диагноза составляет 14 лет для мужчин и 19 лет для женщин [1]. Это демонстрирует как неспецифический характер ранних жалоб, так и отсутствие распознавания врачами разных специальностей ранних симптомов патологии.

Для раннего выявления заболевания требуется взаимодействие генетиков, нефрологов, неврологов, педиатров, дерматологов, кардиологов, офтальмологов, ревматологов, гастроэнтерологов и специалистов первичного звена. Это чрезвычайно важно, поскольку эффективная патогенетическая терапия может предотвратить или замедлить его прогрессирование. Исключить системное ревматическое заболевание в начале диагностики позволяет наличие таких

признаков, как поражение суставов, кожи, почек и лихорадка.

При подозрении на болезнь Фабри проводят обследование на недостаточность фермента альфа-галактозидазы.

Лечение

В настоящее время при болезни Фабри используется фермент-заместительная терапия. Она способствует восстановлению физиологического уровня фермента, уменьшению накопления субстрата (Gb3) в тканях и нормализации функции внутренних органов.

Своевременно начатая патогенетическая терапия может значительно снизить интенсивность невропатической боли или полностью купировать ее, улучшить слух, положительно повлиять на состояние почек, сердечно-сосудистой системы, устранить гастроинтестинальные проявления болезни [9].

В настоящее время в России зарегистрированы два препарата для лечения болезни Фабри: агалсидаза альфа 0,2 мг/кг и агалсидаза бета 1 мг/кг. Препараты вводятся внутривенно один раз в две недели [9, 10].

Клинический случай

Пациент К. 29 лет доставлен бригадой скорой помощи в отделение ревматологии Пензенской областной клинической больницы с диагнозом «геморрагический васкулит».

В июне 2015 г. предъявлял жалобы на жгучие приступообразные боли в суставах кистей, локтевых и коленных суставах, онемение в руках и ногах, снижение чувствительности в ногах, высыпания без зуда на коже ног и живота, плохую переносимость жары, шум в ушах.

Из анамнеза: с десяти лет стал отмечать темно-бордовые мелкоочечные высыпания в области пупка, затем в области локтей, бедер и поясницы, на губах, веках. Получил консультацию дерматолога, поставлен диагноз «гемангиоматоз». С 12 лет – приступообразные жгучие боли в крупных

и мелких суставах, без отечности, но с повышением температуры до субфебрильной. Приступы боли провоцировались пребыванием на солнце. Лечение преднизолоном и нестероидными противовоспалительными препаратами не было эффективным.

С 20 лет пациент отмечал онемение и снижение чувствительности в верхних и нижних конечностях, их похолодание.

С 28 лет присоединились головные боли, шум в ушах, с 29 лет – боли в области сердца.

За три дня до госпитализации жаловался на сильные жгучие боли в суставах.

Объективно: астеническое телосложение, кожа сухая, гипогидроз, на коже обоих локтей, поясницы, коленных суставов, ягодиц, бедрах, нижних отделах живота множественные мелкоочечные темно-бордового цвета высыпания (рис. 1 и 2), не исчезающие при надавливании, телеангиэктазии на верхних веках и слизистой оболочке губ. Болезненность при пальпации и умеренное ограничение в объеме движений в коленных и плечевых суставах, небольшая деформация проксимальных суставов обеих кистей. В легких везикулярное дыхание, частота дыхания – 18 в минуту, тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 80 в минуту, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Живот безболезненный.

Данные лабораторного обследования: в общем анализе крови гемоглобин – 133 г/л (норма – 120–140 г/л), эритроциты – $4,4 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $8,8 \times 10^9/л$, тромбоциты – $224 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные нейтрофилы – 59%, лимфоциты – 32%, моноциты – 7%, базофилы – 2%, СОЭ – 28 мм/ч, в биохимическом: С-реактивный белок отрицательный, аланинаминотрансфераза – 8 Ед/л, аспаратаминотрансфераза – 15 Ед/л, креатинин – 87 мкмоль/л, билирубин – 12 мкмоль/л, фибриноген – 3,2 г/л, иммунологическом: циркулирующих иммунных комп-



Рис. 1. Ангиокератомы у больного К. в области правого коленного сустава



Рис. 2. Ангиокератомы у больного К. в поясничной области

лексов – 50 опт. ед., ревматоидный фактор отрицательный. В общем анализе мочи: плотность – 1021 г/л, рН – 6,0, белок – 0,5 г/л, лейкоциты – 2–4 в п/зр, суточная протеинурия – 0,4 г/л.

На рентгенограмме кистей и стоп – остеопороз, высота суставных щелей не изменена, костей таза – высота суставных щелей тазобедренных суставов не изменена, ширина сакроилеальных сочленений сохранена, органов грудной клетки – легкие без очаговых и инфильтративных теней, плевральные синусы свободные, сердце в размерах не увеличено. Исходя из анамнеза, клиники, показателей лабораторных анализов, не подтверждающих ревматологическую природу поражения суставов, сделано предположение о наличии болезни Фабри.

Взят образец сухого пятна крови на активность фермента альфа-галактозидазы (проводится в России бесплатно). Выявлено снижение уровня активности фермента альфа-галактозидазы в плазме крови до 8,46 пмоль/диск*20 ч (норма – 160–2000 пмоль/диск*20 ч), что характерно для данной патологии. В июле 2015 г. пациент направлен в отделение ревматологии Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тарева Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Дополнительно проведено холтеровское мониторирование (суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ)). Обнаружены суправентрикулярные экстрасистолы, укорочение интервала PQ. На эхокардиографии – без выраженной патологии, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием – митральная регургитация первой степени.

Микроальбуминурия – 349 мг/л (норма – 30 мг/л).

Консультация офтальмолога: признаки воронковидной кератопатии.

На МРТ головного мозга – в правой задневисочной области очаговые изменения, которые могут быть расценены как химический сдвиг из-за микрокальцинатов.

Генетическое исследование. Прямое секвенирование гена выявило мутацию с.550Т>С в гемизиготном состоянии (молекулярно-генетическое исследование на болезнь Фабри проводится в России бесплатно).

Диагноз по результатам консилиума: болезнь Фабри (мутация в гене GLA) с поражением кожи (ангиокератомы), центральной (очаговые изменения в тканях головного мозга) и периферической (акропарестезии, сенсорные нарушения) нервной системы, мышц и суставов (миалгии, артралгии), потовых желез (гипогидроз), почек (протеинурия до 0,5 г/сут), органа зрения (воронковидная кератопатия), лихорадочный синдром.

Таким образом, у пациента очевидные ревматологические причины данной клинической картины исключены. Симптоматика расценена в рамках болезни Фабри, подтверждена результатами генетических и биохимических тестов. Назначено лечение: агалсидаза бета 1 мг/кг каждые две недели пожизненно.

С февраля 2016 г. пациент еженедельно в стационаре получает препарат 1 мг/кг внутривенно капельно.

В результате лечения самочувствие больного улучшилось: отсутствие мучительных болей в суставах, лихорадки, уменьшение общей слабости, повышение аппетита.

Были взяты анализы крови у родственников больного.

У матери, бабушки по материнской линии, двоюродных сестер подтверждено носительство гена болезни Фабри.

В июле 2015 г. у брата пациента и дяди диагностирована болезнь Фабри. У дяди (45 лет) по линии матери четыре года отмечались мучительные боли в кистях и стопах длительностью до двух дней, которые усиливались при физической нагрузке и в жару,

ЗАМЕТЬ! ЗАПОДОЗРИ! ИСКЛЮЧИ! ЭТО МОЖЕТ БЫТЬ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ



Несмотря на то, что болезнь Фабри – редкое заболевание, она часто встречается среди родственников пациентов².

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ НА СЛЕДУЮЩИЕ НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ:



ПОЧКИ:⁵

- Микроальбуминурия, протеинурия
- Увеличенная экскреция GL-3 с мочой
- Изменение тубулярной реабсорбции, секреции и экскреции
- Поражение почек, которое может привести к ХПН и необходимости проведения диализа



СЕРДЦЕ:^{3, 5}

- Гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмия
- Сосудистая недостаточность
- Инфаркт миокарда
- Митральная недостаточность



КОЖА:²

- Ангиокератомы: скопление темно-красных пятен, которые не бледнеют при надавливании, располагаются в основном на ягодицах, в области паха, пупка и верхней части бедер
- Пониженное потоотделение / отсутствие потоотделения



НЕРВНАЯ СИСТЕМА:^{1, 4}

- Акропарестезии, характеризующиеся онемением, покалыванием, жгучей болью и дискомфортом в ладонях и подошвах стоп
- «Кризисы Фабри» – острые приступы, мучительная боль, которая обычно начинается в конечностях и иррадирует к центру, могут длиться от нескольких минут до нескольких недель
- Непереносимость жары, холода и физических нагрузок
- Снижение слуха и шум в ушах
- Ранние инсульты, гемиплегия, гемипарез
- Транзиторные ишемические атаки



ГЛАЗА:^{2, 6}

- Помутнение роговицы в виде завитка, которое не ослабляет зрение
- Повреждение сосудов конъюнктивы и сетчатки



ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ:^{2, 6}

- Метеоризм и боли, возникающие после приема пищи, спазмы, тошнота и диарея
- Другие признаки желудочно-кишечных расстройств

**ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА БОЛЕЗНЬ ФАБРИ КРАЙНЕ ВАЖНО ПРОВЕСТИ ДИАГНОСТИКУ.
ДЛЯ ЭТОГО ВЫ МОЖЕТЕ НАПРАВИТЬ ПАЦИЕНТА К ВРАЧУ-ГЕНЕТИКУ ИЛИ ПОЗВОНИТЬ
НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ,
ПРОВОДЯЩИХ БЕСПЛАТНУЮ ДИАГНОСТИКУ 8 (800) 100-24-94**

ДАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

1. Arning K, Naleschinski D, Maag R, et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. *J Neurol* (2012) 259:2393–2400. 2. Robert J, Desnick, Roscoe Brady, John Barranger et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Ann Intern Med*. 2003; 138:338-346. 3. Patel MR, Cecchi F, Czymark M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(9):1093-1099. 4. Sims K, Politei J, Ilanikazemi M, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*. 2009; 40(3):788-794. 5. Schiffmann R, Warnock DG, Barikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(7):2102-2111. 6. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med*. 2010 Nov; 12(11):713-20.

Санofi Джензайм, представительство АО «Санofi Авентис Груп»
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон 8 (495) 721-14-00

реклама

SANOFI GENZYME



повышение температуры тела до 39 °С, высыпания на коже без зуда (в настоящее время пациент обследуется). У родного брата пациента отмечаются перебои в работе сердца после физической нагрузки и высыпания на коже в паховой области и области пупка. Из анамнеза: с 18 лет высыпания бурового цвета в области пупка и на слизистой оболочке верхней губы, перебои в работе сердца. При обследовании пациента в отделении ревматологии Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева проведено генетическое исследование, подтвердившее мутацию. Объективно: в паховых областях и околопупочной области обнаружены ангиокератомы, суставы не изменены, тоны сердца ясные, ритм

правильный, частота сердечных сокращений – 76 в минуту, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. В общем анализе мочи: белок – 0,09 г/л, суточная протеинурия – 0,04 г/л, микроальбуминурия – 76 мг/л. На ЭКГ – синдром преждевременного возбуждения желудочков, МРТ сердца с контрастированием – митральная регургитация первой степени. Консультация офтальмолога: признаки воронкообразной кератопатии. Диагностирована болезнь Фабри с поражением кожи (ангиокератомы), почек (микроальбуминурия), органа зрения (воронкообразная кератопатия). С февраля 2016 г. по прибытии на место жительства пациент ежедневно получает в стационаре агалсидазу бета 1 мг/кг внутривенно капельно. Эффект терапии положительный.

Заключение

В своей практике ревматологи могут столкнуться с ревматологическими проявлениями болезни Фабри. Своевременная диагностика этой патологии позволит назначить адекватное лечение, улучшить прогноз и качество жизни пациентов. ☺

Прозрачность исследований.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других

взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонораров за статью.

Литература

1. Бек М. Болезнь Фабри. 2007. 51 с.
2. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9647. P. 1427–1435.
3. Das A.M., Naim H.Y. Biochemical basis of Fabry disease with emphasis on mitochondrial function and protein trafficking // Adv. Clin. Chem. 2009. Vol. 49. P. 57–71.
4. Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options // Kidney Int. Suppl. 2008. Vol. 111. P. S29–32.
5. Desnick R.J., Ioannou Y.A., Desnick C.M. et al. A-Galactosidase A deficiency: Fabry Disease // The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. New York: McGraw Hill, 2001. P. 3733–3774.
6. Wang R.Y., Lelis A., Mirocha J., Wilcox W.R. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life // Genet. Med. 2007. Vol. 9. № 1. P. 34–45.
7. Arning K., Naleschinski D., Maag R. et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease (ENG) // J. Neurol. 2012. Vol. 259. № 11. C. 2393–2400.
8. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry // Pediatr. Res. 2008. Vol. 64. № 5. P. 550–555.
9. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S. et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. № 2. P. 77–86.
10. MacDermot K.D., Holmes A., Miners Mehta A. et al. Fabry disease: a review of current management strategies // Q.J.M. 2010. Vol. 103. P. 641–659.

Fabry Disease in a Rheumatologist's Practice

V.T. Komarov, N.S. Hichina

Burdenko Regional Clinical Hospital of Penza

Contact person: Nataliya Serafimovna Hichina, natalyahichina@rambler.ru

Pain in distal interphalangeal joints of the upper and lower limbs is usually regarded as a sign of rheumatic pathologies. However, it may be the result of diseases of other etiologies.

In the article on the specific example the similar case is considered. For a long time a patient with arthralgia was observed with regard to the different rheumatic diseases. In 17 years the correct diagnosis of Fabry disease (a rare genetic disorder) was made. Its timely diagnosis will allow providing adequate treatment which as a result will improve the prognosis and quality of life of patients.

Key words: Fabry disease, angiokeratoma, alpha-galactosidase, hypohidrosis, acroparesthesias, joint pain, left ventricular hypertrophy, renal failure, family screening

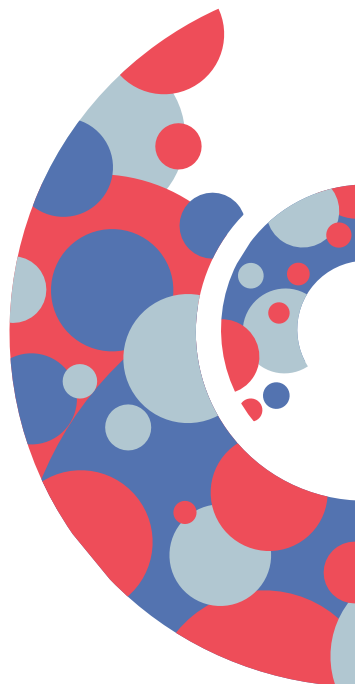
11-13 мая, 2018

Санкт-Петербург
Парк Инн Прибалтийская



ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ



КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Междисциплинарные проблемы организации и оказания скорой медицинской и анестезиолого-реаниматологической помощи на догоспитальном и госпитальном этапах в повседневной практике и в чрезвычайных ситуациях
- Анестезия и интенсивная терапия у взрослых и детей в неотложной хирургии, акушерстве и гинекологии, кардиоторакальной и сосудистой хирургии, травматологии и ортопедии, нейрохирургии
- Интенсивная терапия у пациентов нехирургического профиля с органной дисфункцией
- Осложнения и последствия интенсивной терапии и анестезии в ближайшем и в отдаленном периодах
- Новые медицинские технологии в анестезиологии и реаниматологии
- Подготовка кадров

ОРГАНИЗАТОРЫ



ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова
Минздрава России

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР



Компания «СТО Конгресс»

ПРИ УЧАСТИИ



ПЕТЕРБУРГСКОЕ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ
НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО

НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Минздрава России



Российская ассоциация
анестезиологов-
реаниматологов



Санкт-Петербургское
научно-практическое
общество анестезиологов
и реаниматологов



Российское общество врачей
скорой медицинской помощи



Межрегиональная
общественная организация
«Сепсис-форум»

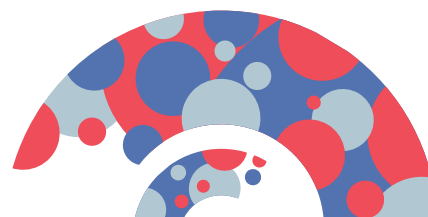


Научное общество
«Клиническая
гемостазиология»

КОНТАКТЫ:

Лилия Обухова
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 140
E-mail: ccm2018@ctogroup.ru

www.ccm-congress2018.ru





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

Роль нового антигиперурикемического препарата Аденурик (фебуксостата) в лечении подагры: рекомендации EULAR – 2016

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров

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

Подагра – системное тофусное заболевание, развивающееся вследствие воспаления в месте отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией. Последняя может быть обусловлена как внешнесредовыми, так и генетическими факторами.

Основная цель терапии заключается в снижении уровня мочевой кислоты. Это позволяет предотвратить формирование тофусов, развитие подагрической нефропатии, сердечно-сосудистых и церебральных осложнений.

Согласно рекомендациям EULAR – 2016 по лечению хронического подагрического артрита при непереносимости препарата первой линии аллопуринола или невозможности достичь на фоне его применения целевого уровня мочевой кислоты (< 6,0 мг/дл, или 0,360 ммоль/л) показаны фебуксостат (Аденурик), пробенецид или бензбромарон.

Аденурик – селективный ингибитор ксантиноксидазы. Препарат продемонстрировал не только более высокую эффективность в снижении и поддержании уровня мочевой кислоты, но и лучшую переносимость по сравнению с аллопуринолом. Важно и то, что у лиц пожилого возраста не требуется коррекции дозы фебуксостата, его могут применять пациенты с хронической почечной недостаточностью.

Ключевые слова: подагра, лечение, селективный ингибитор ксантиноксидазы, Аденурик

Подагра – системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в месте отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Патология встречается у 1–3% взрослого населения. Мужчины болеют значительно чаще женщин – соотношение 7:1. У мужчин пик заболевания приходится на 40–50 лет, у женщин – на 60 лет и старше. Первичная (идиопатическая) подагра – генетически детерминированное заболевание. Вторичная подагра связана с сахарным диабетом, гемобластозом, гемолитической анемией, диссеминированными опухолями, псориазом, хронической почечной недостаточностью и др. Следует отметить, что вторичная подагра может быть индуцирована длительным приемом лекарственных препаратов: эуфиллина, кофеина, диуретиков, цитостатиков, кортикостероидов, а также отравлением солями свинца.



Снижение уровня мочевой кислоты (норма для мужчин $\leq 0,420$ ммоль/л, для женщин $\leq 0,360$ ммоль/л) – основная цель противоподагрической терапии. Это позволит предотвратить формирование тофусов, развитие подагрической нефропатии, сердечно-сосудистых и церебральных осложнений.

Выбор фармакотерапии при подагре является сложной задачей, поскольку важно обеспечить длительное, непрерывное, часто пожизненное применение препаратов [2, 3].

Первые клинические рекомендации по ведению пациентов с подагрой вышли в свет в 2006 г. Последние – рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) – в 2016 г. [4]. За этот период появились новые препараты, потребовалась коррекция целей лечения и подходов к нему.

В настоящее время для лечения подагры применяются урикозурические препараты, способствующие увеличению экскреции мочевой кислоты почками, и урикодепрессивные препараты, снижающие ее синтез.

Антигиперурикемическая терапия должна способствовать [5]:

- достижению целевого уровня мочевой кислоты $< 0,360$ ммоль/л;
- уменьшению очагов накопления уратов в организме;
- снижению объема (размеров) тофусов;
- значительному сокращению частоты приступов подагры.

Последние рекомендации по лечению подагры предусматривают 11 основных положений [4].

1. Лечение острого приступа подагры должно начинаться как можно раньше. Пациенты должны быть обучены самостоятельному выбору терапии при появлении первых симптомов. Препарат подбирается исходя из предшествующего положительного опыта, наличия противопоказаний, числа и типа пораженных суставов, количества времени,

прошедшего с начала острого приступа.

2. Терапией первой линии при остром приступе артрита являются колхицин (в течение 12 часов от начала приступа) в нагрузочной дозе 1 мг с последующим приемом через час 0,5 мг в первый день и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (с ингибиторами протонной помпы, если необходимо), глюкокортикостероиды (ГКС) (в дозе, эквивалентной 30–35 мг/сут преднизолона, в течение трех – пяти дней) или аспирация содержимого сустава с последующим введением ГКС. Применение колхицина и НПВП необходимо избегать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Колхицин также противопоказан больным, принимающим сильные ингибиторы Р-гликопротеина и/или изофермента СYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин.

3. У пациентов с частыми обострениями подагры и противопоказаниями к колхицину препаратами выбора являются НПВП, ГКС как пероральные, так и инъекционные, ингибиторы интерлейкина 1.

4. Профилактика новых приступов артрита показана в первые шесть месяцев уратснижающей терапии. С этой целью применяют колхицин в дозе от 0,5 до 1,0 мг/сут. У больных со сниженной функцией почек доза препарата должна быть уменьшена. Альтернативой колхицину могут быть НПВП в низких дозах.

5. Уратснижающая терапия должна обсуждаться с каждым пациентом. Она показана при двух и более приступах подагры в год, тофусах, уратной артропатии и/или камнях в почках. Начинать лечение сразу после установления диагноза следует больным моложе 40 лет или при концентрации мочевой кислоты $> 8,0$ мг/дл (0,480 ммоль/л) и/или при наличии сопутствующих заболеваний (почечной недостаточности, артериальной гипертензии, ишемической болезни

сердца, хронической сердечной недостаточности).

6. Таргетным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови следует считать $< 6,0$ мг/дл, или 0,360 ммоль/л. У пациентов с тофусами, частыми обострениями, хронической артропатией необходимо стремиться к значениям $< 5,0$ мг/дл (0,300 ммоль/л). Это позволит предотвратить повторные приступы полиартрита.

7. Уратснижающую терапию следует начинать с низких доз с последующей их титрацией.

8. У больных с нормальной функцией почек препаратом первой линии является аллопуринол. Его стартовая доза составляет 100 мг/сут, в дальнейшем она повышается на 100 мг каждые две – четыре недели до достижения целевого уровня мочевой кислоты. Если такового достичь не удастся, необходимо заменить аллопуринол фебуксостатом или урокозуриками (пробенецидом или бензбромароном). Эти препараты можно назначать на старте терапии при непереносимости аллопуринола.

9. У пациентов с почечной недостаточностью титрация дозы аллопуринола проводится под контролем клиренса креатинина.

10. Пациентам с тяжелым микрористаллическим артритом, изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни при невозможности достичь требуемого уровня мочевой кислоты показана пеглотиказа.

11. В случае развития подагры у лиц, получающих петлевые или тиазидные диуретики, по возможности необходимо произвести замену диуретика. При артериальной гипертензии следует назначать лозартан или блокаторы кальциевых каналов, гиперлипидемии – статины или фенофибрат.

Стратегия лечения изменяется в зависимости от течения болезни: острая атака, ремиссия, хроническая форма.

Показанием для начала терапии также являются стойкая гипер-



урикемия (даже при наличии в анамнезе одного приступа артрита) или сокращение времени между приступами.

Аллопуринол – неселективный ингибитор фермента ксантиноксидазы. Он препятствует превращению гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту. Ее содержание в крови снижается, одновременно уменьшается урикозурия. Как следствие, отсутствует риск образования уратных камней в мочевых путях.

Препарат можно применять при патологии почек, но без выраженной почечной недостаточности [6].

Лечение аллопуринолом продолжается многие годы, практически непрерывно.

Аллопуринол выпускается в таблетках по 0,1 и 0,3 г.

Показаниями для назначения аллопуринола являются:

- подтвержденный диагноз «хронический подагрический артрит»;
- гиперсекреция мочевой кислоты (более 800 мг/сут без диеты и более 600 мг при малопуриновой диете);
- поражение почек со снижением клиренса креатинина менее 80 мл/мин;
- образование тофусов в мягких тканях и субхондральной кости;
- нефролитиаз;
- стойкое увеличение уровня мочевой кислоты более 13 мг/% у мужчин и более 10 мг/% у женщин;
- противопоказания к назначению урикозурических препаратов;
- проведение цитотоксической терапии или рентгенотерапии по поводу лимфопролиферативных заболеваний;
- подагра, не контролируемая урикозурическими агентами и колхицином, манифестирующая продленными атаками и/или неконтролируемой гиперурикемией;
- признаки подагрической нефропатии.

При применении аллопуринола необходимо помнить следующее:

- не рекомендуется начинать терапию при острой суставной атаке, необходимо купировать суставной синдром. Если приступ развился на фоне терапии аллопуринолом, прием препарата следует продолжить, но снизить дозу;

- для профилактики острых приступов артрита, иногда возникающих на старте лечения, и предупреждения развития аллергических и тяжелых побочных реакций начальные дозы должны быть низкими. О правильном подборе дозы свидетельствует скорость снижения уровня гиперурикемии – не более 0,6–0,8 мг/%, или 0,1–0,6 мг/дл, или 10% от исходных цифр в течение месяца;

- для профилактики острого приступа в начале приема аллопуринола возможно назначение низких доз колхицина или НПВП;

- при отмене аллопуринола отмечается быстрое (в течение трех-четырех дней) увеличение уровня мочевой кислоты;

- после реализации артрита требуются повторные исследования уровня мочевой кислоты, поскольку во время приступов ее уровень обычно ниже, чем в период между приступами.

Начальная доза аллопуринола составляет 50–100 мг/сут, затем ее ежедневно увеличивают на 100 мг и доводят до 200–300 мг при легких и до 400–500 мг при средних и тяжелых формах заболевания. Уровень мочевой кислоты в крови начинает снижаться на второй-третий день терапии и достигает нормальных значений на седьмой – десятый день.

По мере снижения урикемии сокращается и доза аллопуринола. Стойкая нормализация урикемии, как правило, отмечается через четыре – шесть месяцев, после чего назначается поддерживающая доза 100 мг/сут.

Сокращение частоты и уменьшение интенсивности приступов, размягчение и рассасывание тофусов наблюдаются через 6–12 месяцев приема препарата.

После продолжительного лечения могут полностью исчезнуть хронические суставные проявления. Заметного влияния на подагрическую нефропатию препарат не оказывает. При снижении функции почек доза аллопуринола определяется исходя из значений клиренса креатина. Если клиренс креатинина более 60 мл/мин, суточная доза может составлять 200 мг, менее 40 мл/мин – не должна превышать 100 мг, ниже 10 мл/мин – 100 мг один раз в три дня. Применение более высоких доз может усугубить хроническую почечную недостаточность. Это связано с тем, что аллопуринол блокирует пуриновый распад до ксантина, уровень последнего в крови и в моче возрастает многократно. Ксантинемия и ксантинурия негативно воздействуют на почки.

Среди недостатков терапии аллопуринолом указывают серьезные побочные эффекты, такие как аллергические реакции (зуд, сыпь, отек Квинке, васкулит), диспепсические явления, повышение температуры тела, острая почечная недостаточность, агранулоцитоз, синдром Стивенса – Джонсона.

Взаимодействие аллопуринола с другими препаратами может быть клинически значимым. Так, сочетанное применение с циклофосфамидом может приводить к супрессии костного мозга, с ампициллином – увеличению частоты кожных высыпаний.

У некоторых пациентов с подагрой аллопуринол неэффективен даже в максимальной дозе [5, 7–9]. Противопоказаниями к применению аллопуринола служат выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, бессимптомная гиперурикемия (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией), беременность, детский возраст [2, 3, 6, 7, 9].

Необходимость введения в клиническую практику новых препаратов, обладающих патогенетическим действием при подагре, была подтверждена результатами наблюдательного ис-



следования SACTUS, проведенного во Франции и Греции [10]. В исследовании приняли участие 3079 пациентов с подагрой. Наиболее частые коморбидные патологии – артериальная гипертензия – 68% случаев, гиперхолестеринемия – 59%, ожирение – 48% случаев. Средний уровень мочевой кислоты – 8,7 мг/дл. Все пациенты получали рекомендации по диете и модификации образа жизни. На момент включения в исследование 81,5% из них получали уратснижающую терапию, преимущественно аллопуринол. Среди причин прекращения приема препарата указывались отсутствие эффекта в отношении снижения уровня мочевой кислоты – 47% пациентов, отсутствие уменьшения симптомов болезни – 34%, плохой комплаенс – 23% больных.

Новые возможности уратснижающей терапии (согласно рекомендациям EULAR – 2016) связаны с фебуксостатом.

Фебуксостат – 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота – мощный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, его константа ингибирования *in vitro* составляет < 1 нМ. Установлено, что фебуксостат в отличие от аллопуринола подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы фермента. При этом ингибирование ксантиноксидазы осуществляется посредством образования высокоаффинных связей. Аллопуринол связывается только с окисленной формой фермента, и эта связь более слабая. Фебуксостат практически не влияет на активность других ферментов пуринового и пиримидинового метаболизма [11–13].

Как было отмечено выше, препарат показан больным подагрой, не ответившим на лечение аллопуринолом или имеющим противопоказания к его назначению [14–18].

Аденурик® (фебуксостат) – селективный ингибитор ксантиноксидазы (производитель

Menarini International Operations Luxembourg S.A. (LUX)). Препарат зарегистрирован в России в 2017 г. После перорального приема Аденурик® абсорбируется быстро и в большом объеме – от 82 до 86%. Период полувыведения составляет от 4 до 18 часов и зависит от дозы препарата. Прием пищи не влияет на скорость всасывания и концентрацию вещества в плазме крови.

Связь активного вещества с белками крови достигает практически 100%. Метаболизируется Аденурик® преимущественно в печени – благодаря связыванию с глюкуронозилтрансферазой и в незначительной степени с участием ферментов системы цитохромов P450. Около 50% препарата выводится с мочой в связанном виде [19].

Начальная терапевтическая доза фебуксостата составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца концентрация мочевой кислоты в крови не снижается до целевых значений, дозу увеличивают до 120 мг/сут.

Эффект терапии отмечается через четыре-пять недель, исчезновение симптомов – в течение трех-четырёх месяцев.

Важно, что фебуксостат в отличие от аллопуринола не ассоциируется с прогрессированием хронической почечной недостаточности. Фармакокинетика препарата не изменяется у пациентов с легкой или средней степенью почечной дисфункции [20].

Взаимодействие Аденурика с другими препаратами клинически незначимо. Ибупрофен и варфарин не влияют на связывание фебуксостата с белками плазмы [12]. Получены данные об отсутствии взаимодействия фебуксостата с колхицином, напроксеном, индометацином [21].

Противопоказаниями для приема фебуксостата являются индивидуальная непереносимость и хроническая сердечная недостаточность. С особой осторожностью следует использовать препарат при развитии гиперурикемии на фоне химиотерапии.

Начальная терапевтическая доза фебуксостата составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца концентрация мочевой кислоты в крови не снижается до целевых значений, дозу увеличивают до 120 мг/сут. Эффект терапии отмечается через четыре-пять недель, исчезновение симптомов – в течение трех-четырёх месяцев

Из наиболее частых (меньше одного случая на тысячу) побочных реакций следует отметить головокружение, тошноту, диарею и головные боли.

Эффективность фебуксостата изучалась в мультицентровом открытом проспективном клиническом исследовании в Германии. В исследование были включены пациенты с хронической подагрой. Средний возраст больных – 63,7 года [10].

Лечение фебуксостатом в течение четырех недель способствовало статистически достоверному снижению уровня мочевой кислоты до $6,2 \pm 2,5$ мг/дл ($372,0 \pm 150,0$ мкмоль/л). При этом 67% пациентов достигли целевого показателя – $6,1 \pm 1,0$ мг/дл, или $366,0 \pm 59,4$ мкмоль/л.

Только 43,1% пациентов получали лечение для профилактики обострения заболевания. Обострение подагры отмечено у 2,6% пациентов.

Фебуксостат в дозе 80 или 120 мг/сут продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

Эффективность фебуксостата и аллопуринола сравнивалась в двух исследованиях фазы III APEx и FACT [14, 22]. Исследования имели одинаковый дизайн, конечные точки и критерии включения и исключения, что позволяет сопоставить их результаты.

Исследования различались наличием/отсутствием группы



плацебо и критериями оценки функции почек. Так, в исследовании APEx была группа плацебо, в исследовании FAcT таковая отсутствовала. В исследовании FAcT включались пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови $\leq 1,5$ мг/дл и клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин. В исследовании APEx данные показатели составили ≤ 2 мг/дл и ≥ 20 мл/мин соответственно. В исследовании APEx фебуксостат принимался в дозах 80, 120 и 240 мг/сут, аллопуринол – 100 или 300 мг/сут. Длительность лечения составила 28 недель. В исследовании FAcT в течение года сравнивали эффективность фебуксостата в двух дозах – 80 и 120 мг/сут и аллопуринола в дозе 300 мг/сут.

Среди участников преобладали мужчины (95%). Средняя продолжительность заболевания – 11,9 года, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови – 0,590 ммоль/л.

В обоих исследованиях в течение первых восьми недель урат-снижающей терапии в целях профилактики обострений больные получали либо колхицин 0,6 мг/сут, либо напроксен 250 мг два раза в день.

Первичная контрольная точка – процент пациентов, достигших уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 0,360 ммоль/л. Последний определялся в течение трех месяцев во время контрольных визитов. Вторичная точка – процент пациентов, удерживающих этот уровень до последнего визита. Оценивались также частота обострений подагры на фоне терапии и уменьшение зон тофусов.

В обоих исследованиях фебуксостат оказался значительно эффективнее аллопуринола в дозе 300 мг/сут в снижении уровня мочевой кислоты. При исходном уровне мочевой кислоты $\geq 0,600$ ммоль/л целевых значений достигли 41% пациентов на дозе фебуксостата 80 мг и 48% – на дозе 120 мг, 9% – на аллопуриноле.

Удерживать целевой уровень мочевой кислоты в исследовании APEx удалось 48 и 65% получавших фебуксостат в дозах 80 и 120 мг соответственно и только 22% принимавших аллопуринол, в исследовании FAcT таковых оказалось 53, 62 и 21% соответственно.

Уменьшение зон тофусов зафиксировано у 83% пациентов, получавших 80 мг фебуксостата, у 66% пациентов, получавших 120 мг фебуксостата, и у 50% больных, получавших аллопуринол.

В исследовании FAcT в группах фебуксостата 80 и 120 мг/сут значительно больше пациентов достигли уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 0,300 ммоль/л на последнем визите, чем в группе аллопуринола 300 мг/сут – 47 и 66 против 13% соответственно.

В исследовании FAcT различий в частоте обострений между тремя группами терапии не отмечено.

Исследование APEx включало пациентов с нарушением функции почек. Терапия фебуксостатом не только хорошо переносилась, но и была эффективной. Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови наблюдалось у 44 и 45% пациентов, получавших 80 и 120 мг фебуксостата. В группе плацебо и аллопуринола уровень мочевой кислоты за время терапии не изменился.

Во время последних трех визитов у пациентов старше 65 лет значения мочевой кислоты менее 0,360 ммоль/л отмечены у 75% получавших фебуксостат и 46% принимавших аллопуринол. Переносимость терапии фебуксостатом оценивалась как хорошая.

Пациенты, закончившие фазу III исследований FAcT и APEx, были включены в открытую фазу исследования EXCEL [19]. Их повторно рандомизировали для получения 80 или 120 мг фебуксостата либо аллопуринола 300 или 100 мг в зависимости от почечной функции в соотношении 2:2:1 с колхицином и на-

проксеном для профилактики обострений в течение восьми недель.

Цель исследования – достижение уровня мочевой кислоты 0,360 ммоль/л.

Исследователи могли изменять дозу фебуксостата или переводить пациентов на другие препараты в первые шесть месяцев для достижения цели лечения. Протокол не позволял увеличивать дозу аллопуринола более 300 мг/сут.

Долговременная частота ответа была аналогична таковой в рандомизированных исследованиях. У пациентов, достигших целевого уровня мочевой кислоты, частота обострений была сопоставимой в течение всего периода наблюдения.

Двухлетние результаты исследования EXCEL продемонстрировали, что благодаря поддержанию сывороточных концентраций на этом уровне более 97% пациентов не требовалось лечения обострений подагры в 16–24-й месяцы. Размеры тофусов также уменьшились.

Пациенты, не достигшие сывороточного уровня мочевой кислоты менее 0,360 ммоль/л, были переведены с аллопуринола на фебуксостат. В результате уровень мочевой кислоты снизился у 67% пациентов. Лишь у 9% переведенных с фебуксостата на аллопуринол уровень мочевой кислоты не превышал 0,360 ммоль/л.

В обоих долговременных и двойных слепых исследованиях отмечена относительно высокая частота острых атак подагры в первые несколько недель после инициации лечения фебуксостатом и окончания профилактики колхицином или напроксеном.

В открытое исследование FOCUS [21], продолжавшееся пять лет, были включены 116 пациентов, закончивших исследование фазы II. В течение всего периода наблюдения независимо от дозы фебуксостата количество достигших целевого уровня мочевой кислоты оставалось относительно стабильным: в первый год –

Аденурик®

фебуксостат

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты¹



< 360
мкмоль/л

Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни²

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-2007/16 от 20.07.2016.
2. Richebe, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print]
3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273-82.
4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188-194.

Не рекомендуется

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

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 состоянии, сопровождающаяся 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); состояние 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-003746-2007/16. RU_ADE-01-2017 от 20.07.2016. Одобрено 04.2017.

реклама





79%, во второй – 77%, в третий – 84%, четвертый – 90%. Число нуждающихся в противовоспалительной терапии снизилось, особенно в первые два года.

Через четыре года терапии из 26 пациентов с тофусной подагрой у 76,9% наблюдалась значительная редукция тофусов.

Среди нежелательных эффектов терапии указывали диарею, головные боли, гиперлипидемию, повышение уровня печеночных ферментов.

В исследовании CONFIRMS [22] сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у 2269 пациентов. Фебуксостат назначался в дозах 40 и 80 мг/сут, аллопуринол – 200 или 300 мг/сут в зависимости от почечной функции (при скорости клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин/1,73 м² получали аллопуринол 200 мг/сут).

Конечные контрольные точки – доля пациентов с сывороточным уровнем мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл и с легкой или умеренной почечной дисфункцией, а также с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл.

Безопасность лечения оценивалась по частоте сердечно-сосудистых событий и смерти.

В группе фебуксостата 40, 80 мг и аллопуринола первичные точки были достигнуты в 45, 67 и 42% случаев соответственно. Снижение уровня мочевой кислоты при нарушении функции почек было более значительным при применении фебуксостата в дозе 80 мг (72%), чем при исполь-

зовании фебуксостата 40 мг (50%) и аллопуринола (42%). Однако фебуксостат в дозе 40 мг продемонстрировал большую эффективность, чем аллопуринол ($p=0,021$).

Частота побочных явлений в группах терапии не различалась.

Сердечно-сосудистые осложнения в группе фебуксостата 40 мг не наблюдались, в группе фебуксостата 80 мг – отмечались в 0,4% случаев, как и в группе аллопуринола.

Таким образом, фебуксостат 80 мг оказался более эффективным по сравнению с фебуксостатом 40 мг и аллопуринолом. У пациентов с нарушением функции почек фебуксостат в обеих дозах был эффективнее, чем аллопуринол. Безопасность аллопуринола и фебуксостата была сопоставимой. Различий по побочным эффектам не получено.

Результаты исследования подтвердили ранее представленную информацию о более эффективном снижении уровня мочевой кислоты в сыворотке на фоне терапии фебуксостатом.

Метаанализ результатов восьми рандомизированных исследований [8] свидетельствует, что количество достигших уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл значительно выше в группах фебуксостата 80 и 120 мг/сут, чем в группах аллопуринола 100 или 300 мг/сут. Однако достижение целевых уровней сопоставимо между группами фебуксостата 40 мг и аллопуринола 300 мг.

По безопасности фебуксостат во всех дозах сопоставим с аллопуринолом [10, 23].

В августе 2008 г. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) представил результаты фармакоэкономического анализа терапии фебуксостатом в дозах 80, 120 мг и аллопуринолом в дозе 300 мг в течение одного и двух лет [22]. Эффективность проводимой терапии составила 16 574 и 15 545 фунтов стерлингов за качественно прожитый год жизни.

Эксперты NICE рекомендовали использовать фебуксостат у пациентов с подагрой, которые нечувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания к его назначению.

Таким образом, представленные данные дают основания полагать, что фебуксостат (Аденурик®) является эффективным средством для снижения уровня мочевой кислоты. Фебуксостат в дозе 80 мг/сут по эффективности превосходит аллопуринол в дозе 300 мг/сут, при этом обладает лучшим профилем безопасности и переносимости. Кроме того, при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста, его применение не противопоказано лицам с хронической почечной недостаточностью [24].

Многочисленные научные и клинические данные позволяют рекомендовать Аденурик® для широкого применения при подагрическом артрите. ☺

Литература

1. Барскова В.Г. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Современная ревматология. 2007. № 1. С. 10–12.
2. Мазуров В.И., Петрова М.С., Беляева И.Б. Подагра. М.: Феникс, 2009.
3. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M. et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10. № 11. P. 654–661.
4. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // ard.bmj.com/content/early/2016/07/25/annrheumdis-2016-209707.
5. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 141–146.
6. Петрова М.С., Мазуров В.И. Подагра // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-нот, 2017. С. 396–408.
7. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры // Русский медицинский журнал. 2015. Т. 23. № 7. С. 410–414.



8. Кундер Е.В., Тябут Т.Д., Буглова А.Е. Новые возможности патогенетической терапии подагры // Лечебное дело. 2016. № 6 (52). С. 11–16.
9. Fox R.M., Roysse-Smith D., O'Sullivan W.J. Orotidinuria induced by allopurinol // Science. 1970. Vol. 168. № 3933. P. 861–862.
10. Tausche A.K., Reuss-Borst M., Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice – a multicentre, open-label, prospective observational study // Int. J. Rheumatol. 2014. Vol. 2014. ID 123105.
11. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 23. P. 2450–2461.
12. Schumacher H.R., 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.
13. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L. et al. A phase III randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout // American College of Rheumatology. 2008. Abstract L11.
14. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры // Научно-практическая ревматология. 2011. № 2. С. 58–65.
15. Zhao L., Takano Y., Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway [abstract] // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. Suppl. 9. P. S531.
16. Frampton J.E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout // Drugs. 2015. Vol. 75. № 4. P. 427–438.
17. Yu K.H. Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout // Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 2007. Vol. 1. № 1. P. 69–75.
18. Sabán-Ruiz J., Alonso-Pacho A., Fabregate-Fuente M. et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation // Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem. 2013. Vol. 12. № 1. P. 94–99.
19. Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R. et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial // ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2006.
20. Mizuno T., Hayashi T., Hikosaka S. et al. Efficacy and safety of febuxostat in elderly female patients // Clin. Interv. Aging. 2014. Vol. 9. P. 1489–1493.
21. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study // ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2006.
22. Елисеев М.С. Подагра // Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 372–385.
23. Yamamoto T., Hidaka Y., Inaba M. et al. Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients // Mod. Rheumatol. 2015. Vol. 25. № 5. P. 779–783.
24. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. et al. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. 2017. Vol. 166. № 1. P. 58–68.

The Role of a New Antihyperuricemic Drug Adenurik (Febuxostat) in the Treatment of Gout: EULAR-2016 Recommendations

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov

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

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

Gout – a systematic tophus disease, developing due to inflammation at the place of sodium monourate crystals deposition in individuals with hyperuricemia. The latter can be conditioned by both external and genetic factors. The main purpose of therapy is to reduce uric acid levels. It helps prevent the formation of tophi and the development of gouty nephropathy, cardiovascular and cerebral complications.

According to the recommendations of EULAR-2016 in the treatment of chronic gouty arthritis in the case of intolerance to first-line drug Allopurinol or inability to achieve the level in uric acid (< 6,0 mg/DL or 0,360 mmol/l) in conditions of its application, such drugs as Probenecid, Febuxostat (Adenurik) or Benzbromarone are recommended.

Adenurik is the selective xanthine oxidase inhibitor. The drug has demonstrated not only higher efficiency in reducing and maintaining of uric acid levels, but also better tolerability compared to Allopurinol. It is also important that there is no need for correction of Febuxostat dose in elderly people, it can be used by patients with chronic renal insufficiency.

Key words: gout, treatment, selective xanthine oxidase inhibitor, Adenurik

Ревматология



Актуальные рекомендации ESCEO по лечению остеоартрита коленного сустава

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, К.В. Раймуев

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

Согласно последним рекомендациям ESCEO по лечению остеоартрита такое предполагает применение нефармакологических, фармакологических, а при необходимости хирургических методов. Фармакологическая терапия в свою очередь подразделяется на симптоматическую и структурно-модифицирующую. К симптоматическим препаратам (быстрого действия) относятся анальгетики, опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты. В статье приведены результаты исследований, свидетельствующие, что препарат Нимесил обладает быстро развивающимся клиническим эффектом, высоким профилем безопасности и может быть рекомендован для симптоматического лечения остеоартрита коленного сустава.

Ключевые слова: остеоартрит, фармакотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты, Нимесил

В структуре всех патологий сустава 80% приходится на остеоартрит (ОА). Остеоартрит – хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание, характеризующееся деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща с последующим ремоделированием тканей сустава. Основные симптомы патологии – болевой синдром и краевые остеофиты. У пациентов с ОА нарушается функциональная активность

суставов и, как следствие, снижается качество жизни.

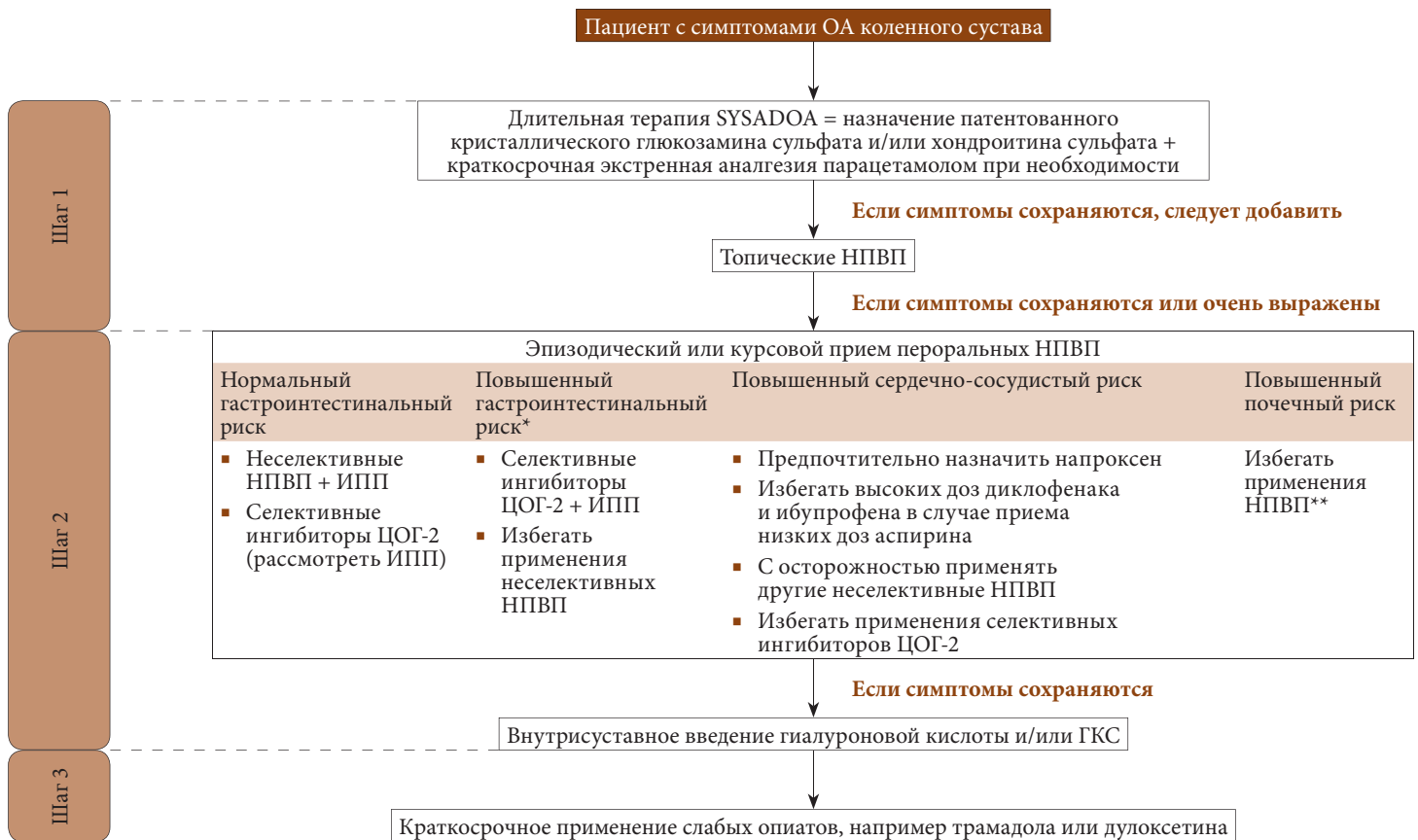
К факторам риска развития ОА относятся женский пол, дефицит эстрогенов в период постменопаузы, врожденные заболевания костей и суставов, избыточная масса тела, повышенная физическая нагрузка, травмы суставов и др. [1]. Остеоартрит чаще поражает коленные суставы.

Остеоартрит коленного сустава в большей степени распространен среди лиц старше 50 лет.

На сегодняшний день данным заболеванием страдают более 250 млн человек. В связи со старением населения к 2020 г. ОА может стать четвертой по значимости причиной инвалидизации [1].

Вследствие воздействия различных этиологических факторов нарушается обмен и синтетическая активность хондроцитов, а также происходит физико-химическое повреждение матрикса суставного хряща.

В основе нарушения метаболизма хряща при ОА лежит нарушение обмена протеогликанов – основного вещества хряща. Характерным признаком деструкции хряща является потеря матрикса гликозаминогликанов: хондроитинсульфата, кератансульфата, гиалуроновой кислоты. В результате происходит дегидратация хряща, дезорганизация и разрыв коллагеновых волокон. Определенная роль в патогенезе ОА отводится воспалению. Механизм, посредством которого воспаление может участвовать в деградации хряща, – выработка провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1-бета и 6, фактора некроза опухоли альфа и др.). Они в свою очередь способствуют высвобождению ферментов,



* Включая прием низких доз аспирина.

** При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², в других случаях с осторожностью.

Алгоритм ведения больных ОА коленного сустава (ESCEO 2016)

повреждающих коллаген. Речь, в частности, идет о коллагеназе, эластазе, пептидазе [2].

Лечение должно быть направлено на снижение выраженности симптомов и замедление прогрессирования патологии. Это позволит уменьшить негативное влияние ОА на функциональную активность сустава и качество жизни пациентов, в долгосрочной перспективе – потребность в анальгезии и эндопротезировании.

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO) в 2014 г. опубликовало рекомендации по лечению ОА коленного сустава, в которых определена приоритетность

разных терапевтических вмешательств. Эксперты исходили из эффективности (уменьшение выраженности боли, улучшение функции сустава), безопасности (сокращение риска развития нежелательных явлений), структурно-модифицирующего действия, фармакоэкономики методов лечения.

Появление новых данных стало основанием для обновления рекомендаций. И в 2016 г. ESCEO предложило алгоритм, максимально приближенный к клинической практике (рисунки) [2]. Согласно современным рекомендациям лечение ОА предполагает применение нефармакологических, фармакологических, при необходимости хирургических методов. К важнейшим нефармакологическим методам терапии от-

носятся снижение массы тела и укрепление мышц. Среди фармакологических методов лечения основное место занимают симптоматические (анальгетики, опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) и структурно-модифицирующие препараты (Symptomatic Slow-Acting Drug in Osteoarthritis – SYSADOA). Первые относятся к средствам быстрого действия, вторые – отсроченного. Их совместное применение обеспечивает эффективность лечения.

На сегодняшний день алгоритм ведения пациентов с ОА состоит из четырех шагов.

Шаг 1. Применение нефармакологических методов.

К немедикаментозным методам относятся физиотерапия, мануальная терапия, бальнеотера-



Нимесулиду свойственны эффекты, не связанные с класс-специфическим влиянием на синтез простагландинов. Они определяют его терапевтическое своеобразие: подавление синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа), активности металлопротеиназ, ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА, блокирование фосфодиэстеразы 4, повышающей активность клеток воспалительной агрессии – макрофагов и нейтрофилов, а также антигистаминное действие

пия и физическая активность (например, прогулки).

Однако согласно выводам экспертов ESCEO при оказании первичной медицинской помощи для купирования боли при легком или умеренном ОА следует использовать парацетамол до 3 г/сут.

Применение парацетамола выше указанной дозы ассоциируется с высоким риском госпитализаций по поводу язвенного дефекта, перфорации или кровотечения в желудочно-кишечном тракте (относительный риск (ОР) 1,20 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,03–1,40).

Длительный прием высоких доз препарата приводит к поражению почек у женщин (ОР 2,04 (95% ДИ 1,28–3,24)) – скорость клубочковой фильтрации снижается более чем на 30 мл/мин/1,73 м², повышению риска развития артериальной гипертензии и у женщин (ОР 2,00 (95% ДИ 1,52–2,62)), и у мужчин (ОР 1,34 (95% ДИ 1,00–1,79)).

Не случайно уже на этом этапе лечения эксперты ESCEO ре-

комендуют терапию структурно-модифицирующими препаратами с добавлением при необходимости парацетамола для краткосрочного купирования боли. Среди лекарственных средств указанной группы наибольшая доказательная база собрана в отношении глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. Глюкозамина сульфат оказался эффективнее плацебо не только в снижении выраженности боли (стандартизованное среднее различие (ССР) 1,11 (95% ДИ -1,66– -0,57)), но и в улучшении функции суставов (оценивали по индексу Лекена) (ССР -0,47 (95% ДИ -0,82– -0,12)) [3–5]. Систематические обзоры свидетельствуют, что препараты хондроитина сульфата могут оказывать влияние на структурные изменения сустава, их эффективность в отношении симптомов заболевания сопоставима с эффективностью глюкозамина сульфата [4–8]. В исследовании, проведенном М. Hochberg (2014), установлено, что комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата не уступает по силе действия цефекоксиду после 180 дней терапии [7].

Таким образом, глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат можно рассматривать как средства, обеспечивающие долгосрочный симптом-модифицирующий эффект при ОА, защиту суставного хряща и замедление прогрессирования заболевания [8, 9]. Кроме того, частота нежелательных явлений на фоне такой терапии сопоставима с частотой побочных эффектов при приеме плацебо.

Если на фоне адекватной базисной терапии SYSADOAs (с доказанной эффективностью) и применения парацетамола в качестве экстренной анальгезии симптомы ОА сохраняются, в схему лечения могут быть добавлены топические НПВП или капсаицин. Результаты прямых сравнительных исследований свидетельствуют, что топические НПВП столь же эффек-

тивны, что и системные (пероральные) НПВП. Обобщенный эффект в отношении снижения боли при наружном применении НПВП оценен в 0,44 (95% ДИ 0,27–0,62), хотя в отношении указанного показателя между разными препаратами наблюдается значительная гетерогенность (I² – 69%).

Из-за более низкой системной абсорбции и, как следствие, лучшей переносимости топические НПВП могут иметь предпочтение перед системными (пероральными) НПВП. Это особенно важно для пациентов с ОА 75 лет и старше, лиц с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском развития гастроинтестинальных, сердечно-сосудистых или почечных побочных реакций.

Терапия топическими НПВП характеризуется более низким риском развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. В то же время она ассоциируется с повышением частоты легких кожных реакций.

Шаг 2. Использование системных НПВП.

Пероральные НПВП традиционно занимают лидирующие позиции в фармакологическом лечении ОА. Они оказывают умеренное влияние на боль – от 0,29 (95% ДИ 0,22–0,35), что превышает таковое парацетамола – 0,14. Однако прием пероральных НПВП ассоциируется с трех- – пятикратным увеличением риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе перфорации пептической язвы, обструкции и кровотечения. В то же время разные НПВП существенно различаются по частоте гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Экспертная группа ESCEO пациентам с низким (нормальным) гастроинтестинальным риском рекомендует назначать либо неселективные НПВП с/без ингибиторов протонной помпы (ИПП), либо се-



лечивные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2.

Необходимо отметить, что повышение риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта обусловлено такими факторами, как пожилой возраст, пептическая язва в анамнезе, сопутствующее лечение глюкокортикостероидами (ГКС), аспирином или антикоагулянтами.

В реальной клинической практике выбор перорального НПВП основывается на оптимальном соотношении эффективности, безопасности и стоимости. Одним из препаратов, обладающих таким оптимальным соотношением, является нимесулид (Нимесил) [9–15].

Молекула нимесулида в отличие от молекул других препаратов группы НПВП имеет свойства основания. Это затрудняет ее проникновение в слизистую верхних отделов желудочно-кишечного тракта, как следствие, уменьшается возможность контактного раздражения.

Благодаря высокой биодоступности уже через 30 минут после приема концентрации препарата в крови составляет 50% от пиковой и отмечается выраженный обезболивающий эффект. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через два-три часа, соответственно к этому времени развивается и максимальное анальгетическое действие [12].

Нимесулиду свойственны эффекты, не связанные с класс-специфическим влиянием на синтез простагландинов и определяющие его терапевтическое своеобразие: подавление синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа), активности металлопротеиназ, ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА, блокирование фосфодиэстеразы 4, повышающей актив-

ность клеток воспалительной агрессии – макрофагов и нейтрофилов, а также антигистаминное действие.

Рандомизированные клинические исследования подтверждают мощный и быстрый анальгетический и противовоспалительный эффекты нимесулида. Это определяет целесообразность использования нимесулида (Нимесила) при ОА. Так, терапия нимесулидом у больных ОА коленного и тазобедренного суставов способствовала снижению концентрации маркеров катаболизма хрящевой ткани [13, 14].

Кроме того, отмечено положительное влияние нимесулида на динамику артериального давления (оценивалось по данным суточного мониторинга) у пациентов с артериальной гипертензией. Через 30 дней наблюдения у получавших нимесулид в отличие от принимавших диклофенак не зафиксировано дестабилизации артериального давления. Так, на фоне нимесулида среднее систолическое артериальное давление снизилось с 143 до 140 мм рт. ст., диклофенака – повысилось с 147 до 156 мм рт. ст. ($p < 0,05$) [13].

Принципиальное значение для оценки безопасности препарата имеют результаты его длительного применения. Так, в работе P. Locker и соавт. 199 пациентов с ОА получали нимесулид 200 мг или этодолак 600 мг в течение трех месяцев. Терапевтический потенциал нимесулида оказался выше: его действие оценили как хорошее или превосходное 80% больных. Этодолаку аналогичную оценку дали 68% пациентов. Несмотря на то что этодолак относится к селективным НПВП, частота побочных эффектов в группах терапии не различалась [14].

На данный момент проведено недостаточно серьезных эпидемиологических исследований, в которых сравнивалась бы гепатотоксичность НПВП. Наиболее значимое среди них – масштабное популяционное

исследование, проведенное G. Traversa и соавт. Ученые проанализировали частоту гепатотоксических реакций с 1997 по 2001 г. у 397 537 больных. Суммарное число таких осложнений составило 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. Следовательно, ОР тяжелых гепатотоксических реакций для НПВП составляет 1,4. Для сравнения – частота осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 на 100 тыс. пациенто-лет. Это оказалось ниже, чем у диклофенака – 39,2 на 100 тыс. пациенто-лет, кеторолака – 66,8 и ибупрофена – 44,6 [15, 16].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, у 322 больных, принимавших нимесулид не менее 12 месяцев, не было отмечено эпизодов клинически выраженной патологии печени: желтухи, гепатомегалии, симптомов печеночной недостаточности. Существенное – более чем двукратное по сравнению с нормальным уровнем – повышение печеночных ферментов зафиксировано лишь у семи (2,2%) больных ревматоидным артритом. Необходимо отметить, что эти пациенты помимо нимесулида получали цитотоксические препараты (метотрексат или лефлуномид) [17, 18].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод: Нимесил – универсальное средство для лечения ОА, в котором сочетаются быстрота действия, хороший анальгетический и значимый противовоспалительный эффекты. По переносимости Нимесил превосходит многие традиционные НПВП. Препарат относительно редко вызывает диспепсию и другие осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Избегать применения пероральных НПВП экспертная группа ESCEO рекомендует пациентам с повышенным риском развития нежелательных явлений со сто-



Эксперты ESCEO считают, что мультимодальная программа лечения должна применяться у всех больных. Когда пациент переходит ко второму шагу – приему пероральных НПВП, терапия, предусмотренная на первом шаге, должна продолжаться, так как она влияет на течение заболевания

роны почек, например с хронической болезнью почек и скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м².

Из соображений безопасности и в отсутствие долгосрочных исследований рекомендуется использовать пероральные НПВП эпизодически или курсами, в минимальной эффективной дозе и в течение как можно более короткого времени, необходимого для контроля над симптомами.

При противопоказаниях к НПВП или сохранении симптомов, несмотря на проводимое лечение, следует рассмотреть возможность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты или ГКС.

Экспертная группа ESCEO указывает, что гиалуроновую кислоту необходимо назначать пациентам с ОА коленного сустава легкой или умеренной степени тяжести, а также лицам с более тяжелым заболеванием, которым противопоказано тотальное эндопротезирование коленного сустава или которые хотят отсрочить операцию. Препараты гиалуроновой кислоты для интраартикулярного введения показаны в отсутствие признаков острого воспаления. При наличии таковых в качестве терапии первой линии внутрь сустава следует вводить ГКС. Одновременное интраартикулярное введение гиалуроновой кислоты и ГКС не рекомендует-

ся из-за риска межлекарственного взаимодействия. Таковое станет возможным, когда будет доказана их фармацевтическая совместимость.

Шаг 3. Предоперационная терапия.

Пациентам, ожидающим операцию, рекомендуется краткосрочное применение опиоидных препаратов (например, трамадола) и антидепрессантов.

Слабые опиоиды назначаются при тяжелых симптомах ОА.

В отличие от обычных опиоидов трамадол редко вызывает угнетение дыхания и зависимость. Кроме того, его использование не ассоциируется с повышением риска гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений, характерных для НПВП. Наиболее частые побочные эффекты терапии трамаолом – тошнота и головная боль. В некоторых случаях они могут стать причиной прекращения лечения либо недостаточного обезболивания.

Риск побочных реакций может быть снижен благодаря медленной титрации дозы и приему трамадола медленного высвобождения (от 50 до 100 мг/сут в течение семи дней).

По мнению экспертов ESCEO, кратковременное применение трамадола может быть показано пациентам с очень выраженными симптомами ОА.

Антидепрессанты, в том числе дулоксетин, используют при хроническом болевом синдроме. Они обладают центральным механизмом действия, влияя на болевые нейромедиаторы (серотонин и норадреналин). Однако доказательства эффективности антидепрессантов при ОА ограничены, а частота нежелательных явлений достаточно высока. Шаг 4. Замена сустава и другие хирургические процедуры.

В качестве альтернативы хирургическому вмешательству на этом этапе предлагается назначать опиоидные анальгетики для перорального или трансдермального введения.

В рекомендациях ESCEO за 2016 г. рассмотрены все современные методы лечения ОА, которые включены в алгоритм ведения больных. Исследовательская группа ESCEO полагает, что представленная мультимодальная программа должна применяться у всех больных.

Когда пациент переходит ко второму шагу – терапии пероральными НПВП, лечение, предусмотренное на первом шаге, должно продолжаться, так как оно по-прежнему влияет на течение заболевания.

Аналогичным образом решение о необходимости внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты и ГКС (при сохраняющейся симптоматике) не должно приводить к отмене предыдущего лечения.

При переходе к третьему шагу терапии из-за недостаточного контроля симптомов основные мероприятия первых двух шагов могут быть продлены, поскольку возможен отсроченный положительный эффект. В алгоритме не представлены некоторые группы препаратов, включая бисфосфонаты. Фаза III клинических исследований ризедроновой кислоты в отношении контроля симптомов и прогрессирования структурных изменений суставов не закончена, поэтому невозможно сделать окончательный вывод о ее терапевтической активности.

Миорелаксанты также не были включены в алгоритм из-за отсутствия соответствующих исследований при ОА.

Таким образом, выбор рациональной терапии ОА в каждом конкретном случае определяется с учетом предикторов ответа на проводимую терапию, темпов рентгенологического прогрессирования, параметров, влияющих на прогноз, механизмов боли, коморбидного фона, психологического статуса, а также баланса риска и пользы назначаемых препаратов. ☺



Литература

1. *Лиля А.М.* Остеоартрит // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-нот, 2017.
2. *Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al.* A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting // *Semin. Arthritis Rheum.* 2016. Vol. 45. № 4. Suppl. P. S3–11.
3. *Towheed T.E., Maxwell L., Anastasiades T.P. et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 18. № 2. ID CD002946.
4. *Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al.* EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
5. *Michel B.A., Stucki G., Frey D. et al.* Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 3. P. 779–786.
6. *Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al.* Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 8. P. 795–808.
7. *Hochberg M., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al.* SAT0427. Multicentric Osteoarthritis Intervention Study with Sysadoc (MOVES): Effects of combined glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis. EULAR, 2014. Present. 2231.
8. *Verbruggen G.* Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases // *Rheumatology (Oxford).* 2006. Vol. 45. № 2. P. 129–138.
9. *Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
10. *Каратеев А.Е., Насонова В.А.* Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска // *Терапевтический архив.* 2008. № 5. С. 62–66.
11. *Каратеев А., Каратеев Д., Насонов Е.* Гастроуденальная переносимость нимесулида (Нимесил, Berlin Chemie) у больных ревматическими заболеваниями с язвенным анамнезом // *Научно-практическая ревматология.* 2003. № 1. С. 36–39.
12. *Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al.* NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland // *Eur. Heart.* 2006. Vol. 27. P. 1657–1663.
13. *Мазуров В.И., Лиля А.М.* Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния Найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией, кафедра терапии 1 им. Э.Э. Эйхвальда с курсом ревматологии Медицинской академии последипломого образования. СПб., 2007.
14. *Lücker P.W., Pawlowski C., Friedrich I. et al.* Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* 1994. Vol. 14. № 2. P. 29–38.
15. *Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al.* Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study // *Curr. Ther. Res.* 1999. Vol. 60. P. 253–265.
16. *Kriegel W., Korff K.J., Ehrlich J.C. et al.* Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis // *Int. J. Clin. Pract.* 2001. Vol. 55. № 8. P. 510–514.
17. *Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б.* Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике // *Русский медицинский журнал.* 2009. Т. 17. № 21. С. 1466–1472.
18. *Каратеев А.Е., Насонова В.А.* НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида // *Научно-практическая ревматология.* 2004. № 1. С. 34–37.

ESCEO-Relevant Recommendations for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov, K.V. Raymuyev

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

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

According to the latest ESCEO recommendations for osteoarthritis treatment, it supposes the use of non-pharmacological, pharmacological and, if necessary, surgical methods.

Pharmacological therapy, in turn, is being divided into symptomatic and structural-modifying. Symptomatic drugs (fast action) include analgesics, opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

The article provides the results of studies showing that Nimesil has a rapidly developing clinical effect, high safety profile and can be recommended for symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee joint.

Key words: osteoarthritis, drug therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Nimesil



Интерлейкин 6: ключевая роль в патогенезе ревматоидного артрита

В основе патогенеза ревматоидного артрита лежит активация клеток иммунной системы, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Одним из ключевых цитокинов считается интерлейкин 6 (ИЛ-6). Рассмотрению роли ИЛ-6 в патогенезе ревматоидного артрита и места его ингибиторов в алгоритмах ведения больных был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Санофи». Мероприятие состоялось в рамках конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2017».



Профессор
Э. Чой

Прогресс в области биологии и медицины способствовал не только расшифровке новых звеньев и ключевых механизмов аутоиммунного воспаления, но и появлению в начале 2000-х гг. первых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Как отметил Эрнест ЧОЙ (Е. СНОУ), доктор медицины, профессор, руководитель отдела ревматологии и прикладных исследований Института инфекций и иммунитета, директор исследовательской группы по изучению артрита (Великобритания), на современном этапе для лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА), не отвечающих на базисную противовоспалительную терапию, можно использовать

Роль ИЛ-6 в патогенезе ревматоидного артрита. Место ингибиторов ИЛ-6 в терапии заболевания

11 биологических препаратов. Среди одобренных в Европе ГИБП ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб), блокатор костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), анти-В-клеточный препарат (ритуксимаб) и ингибиторы интерлейкина 6 (ИЛ-6) (тоцилизумаб, сарилумаб).

Профессор Э. Чой сфокусировал свое выступление на патологических эффектах ИЛ-6 в развитии РА и возможностях ингибиторов ИЛ-6.

По своему строению ИЛ-6 похож на другие цитокины. Он представляет собой малый полипептид, имеющий четыре альфа-спирали, стабилизированные внутримолекулярными дисульфидными связями. Уникальность ИЛ-6 обусловлена механизмом активации клеток. Передача сигнала через ИЛ-6 и его мембранный рецептор (mIL-6R) осуществляется с помощью субъединицы трансдукции сигнала – гликопротеина gp130. Этот способ активации известен как классический сигнальный путь¹.

Ранее полагали, что клетки, не экспрессирующие мембранный рецептор mIL-6R, не способны отвечать на ИЛ-6. Однако существует и альтернативный сигнальный каскад, в котором задействованы растворимые рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R), образующиеся при протеолитическом расщеплении mIL-6R в результате воздействия металлопротеаз или альтернативного сплайсинга. Растворимый комплекс sIL-6R/ИЛ-6 взаимодействует с молекулой gp130, представленной на многих типах клеток, и индуцирует сигнализацию. Этот уникальный механизм активации клеток известен как транс-сигнализация, или транс-сигнальный путь^{1,2}.

ИЛ-6 не случайно признан одним из основных провоспалительных цитокинов, индуктором системного воспаления. Именно его системные эффекты при РА приводят к развитию острофазового ответа, характеризующегося выработкой белков острой фазы, в частности С-реактивного белка (СРБ).

Рассматриваемый цитокин стимулирует рост гепатоцитов и продукцию гепсидина, играющего

¹ Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation // Biochem. J. 2003. Vol. 374. Pt. 1. P. 1–20.

² Rose-John S., Scheller J., Elson G., Jones S.A. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer // J. Leukoc. Biol. 2006. Vol. 80. № 2. P. 227–236.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

важную роль в развитии анемии. Гепсидин ингибирует высвобождение железа из макрофагов, а также угнетает абсорбцию алиментарного железа в кишечнике³. Поэтому у пациентов с РА высока частота анемий, которые практически не корригируются препаратами железа.

ИЛ-6 способен влиять на метаболизм костной ткани, поскольку сигнал, переданный через уникальную систему рецептора sIL-6R, приводит к дифференцировке и активации остеокластов. Повышенная сигнализация ИЛ-6 нарушает баланс формирования костной ткани, как следствие, усиливается костная резорбция. На животных моделях показано, что у трансгенных мышей с гиперэкспрессией ИЛ-6 увеличиваются количество остеокластов и их активность, за счет чего изменяется микроархитектоника губчатой костной ткани⁴. Существует несколько способов подавления внутриклеточной сигнализации ИЛ-6. Мишенями терапии могут быть ИЛ-6 (сирукумаб), рецепторы ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) или янус-киназы (JAK) (тофацитиниб). Указанные препараты подавляют сигнальные пути ИЛ-6, однако есть принципиальное отличие ингибиторов JAK от ингибиторов ИЛ-6. Ингибиторы JAK снижают уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, но не оказывают влияния на растворимую форму рецептора ИЛ-6, не обеспечивая полного подавления системных эффектов ИЛ-6.

Современные моноклональные антитела к человеческому рецептору ИЛ-6, одобренные для лечения РА, связываются как с мембранными, так и с растворимыми рецепторами цитокина. В результате блоки-

руются и классический, и трансигнальный пути ИЛ-6.

Доказано, что по сравнению с анти-ФНО ингибиторы ИЛ-6 эффективнее снижают концентрацию гепсидина, способствуя более значимому повышению уровня гемоглобина. Кроме того, в последнем систематическом обзоре, включившем 28 исследований, подтверждено, что терапия ингибиторами ИЛ-6 помимо повышения минеральной плотности костной ткани уменьшает локальную потерю костной ткани, чего не отмечено на фоне использования анти-ФНО⁵. Одним из ярких представителей блокаторов рецепторов ИЛ-6 считается сарилумаб.

Сарилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает мембранный и растворимый рецепторы ИЛ-6. Характерной чертой сарилумаба считается отсутствие комплемент-опосредованной и антителозависимой цитотоксичности⁶.

Оценке эффективности терапии сарилумабом у больных РА, у которых эффект метотрексата оказался недостаточным, было посвящено 52-недельное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование MOBILITY⁷. Участники исследования в дополнение к метотрексату получали сарилумаб 150 мг (n=400), или сарилумаб 200 мг (n=399), или плацебо (n=398). Препарат вводился подкожно один раз в две недели.

Конечными точками исследования стали улучшение симптомов РА по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 20, 50, 70, снижение индекса инвалидизации

(Health Assessment Questionnaire – Disability Index – HAQ-DI), рентгенологического прогрессирования по модифицированной шкале Шарпа (mTSS).

На 24-й неделе наблюдения сарилумаб (150 и 200 мг) продемонстрировал статистически значимое (p<0,0001) преимущество над плацебо по критериям ACR 20 (58 и 66 против 33%), ACR 50 (37 и 46 против 17%) и ACR 70 (20 и 25 против 7%). Оценка динамики HAQ-DI также свидетельствовала о превосходстве обеих доз сарилумаба. На фоне терапии сарилумабом отмечено статистически значимое (p<0,01) снижение показателя mTSS по сравнению с применением плацебо. В группе сарилумаба 200 мг прогрессирование РА было приостановлено.

В обновленных рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) за 2016 г. указано, что в отсутствие адекватного ответа у пациентов с РА на терапию метотрексатом должна быть рассмотрена возможность добавления к базисной терапии биологического болезнь-модифицирующего антиревматического препарата (бБМАРП) или ингибитора JAK. При этом не уточняется разница между имеющимися биологическими БМАРП и таргетными синтетическими БМАРП (тсБМАРП). Однако отмечается, что бБМАРП и тсБМАРП необходимо комбинировать с обычными синтетическими БМАРП (сБМАРП).

В рекомендациях указано, что у пациентов, которые не могут принимать сБМАРП в качестве сопутствующего препарата, ингибиторы ИЛ-6 и тсБМАРП имеют преимущество перед другими

³ Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113. № 9. P. 1251–1253.

⁴ De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A. et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 11. P. 3551–3563.

⁵ Zerbini C.A.F., Clark P., Mendez-Sanchez L. et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis // Osteoporos. Int. 2017. Vol. 28. № 2. P. 429–446.

⁶ 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.

⁷ 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 Rheumatol. 2015. Vol. 67. № 6. P. 1424–1437.



БМАРП⁸. Одним из обоснований этому служат результаты рандомизированных клинических сравнительных исследований, продемонстрировавших, что ингибиторы ИЛ-6 превосходят по эффективности ингибиторы ФНО в режиме монотерапии.

Установлено, что метотрексат подавляет Т- и В-клеточную активность. Используя его в комбинации с анти-ФНО, можно получить дополнительное биологическое подавление активности. ИЛ-6 может привести к активации Т- и В-клеток в дополнение к той роли, которую он играет в отношении нейтрофилов и макрофагов, равно как и в отношении миелоидной дендритной клетки. Поэтому при сочетании метотрексата и ингибитора ИЛ-6 наблюдается совпадение активности.

В исследованиях доказано, что ингибиторы ИЛ-6 менее зависимы от дополнительного эффекта метотрексата на иммунорегуляцию,

чем ингибиторы ФНО⁹. Ингибиторы ИЛ-6 помимо врожденного способны блокировать адаптивный иммунный ответ. Потенциальными предикторами ответа на терапию ингибиторами ИЛ-6 служат положительный ревматоидный фактор (РФ) или положительные антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Необходимо отметить, что ингибиторы ФНО-альфа и ингибиторы ИЛ-6 влияют на разные внутриклеточные сигнальные пути цитокинов, что может приводить к различиям не только в эффектах¹⁰, но и в профиле безопасности, в том числе в отношении развития туберкулеза.

Вследствие особенностей иммунологического профиля у больных РА распространенность латентного туберкулеза среди них значительно выше, чем среди здоровых лиц.

Считается, что ингибиторы ФНО-альфа могут приводить к реактивации латентной туберкулезной

инфекции. Так, на их фоне частота развития туберкулеза значимо выше, чем на фоне ингибиторов ИЛ-6.

Подводя итоги сказанному, профессор Э. Чой сформулировал следующие выводы:

- ✓ внутриклеточные сигнальные пути ФНО и ИЛ-6 независимы и приводят к разным биологическим эффектам;
- ✓ эффективность монотерапии ингибиторами ИЛ-6 превосходит таковую ингибиторов ФНО;
- ✓ ингибиторы ИЛ-6 в отличие от ингибиторов ФНО-альфа подавляют не только врожденный, но и адаптивный иммунный ответ, за счет чего снижается потребность в метотрексате;
- ✓ ИЛ-6 – ключевое звено ответа острой фазы: на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 нормализуется уровень СРБ, чаще отмечается повышение гемоглобина (по сравнению с терапией ингибиторами ФНО).



Профессор, д.м.н.
А.М. Ли́ла

Применение принципов Treat to Target в реальной клинической практике

Михайловича ЛИЛЫ, врио директора Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, российские ревматологи активно внедряют в практику все нововведения, касающиеся оптимизации своей основной деятельности. Проведенное скрининговое исследование показало существенное улучшение качества обследования и лечения больных РА за прошедший двухлетний период.

Докладчик подчеркнул, что для достижения наилучших отдаленных результатов терапии особенно важно выявлять заболевание на ранней стадии. В основе диагностики РА

лежит детальное изучение анамнеза заболевания, а также лабораторное и клиническое обследование, которое может быть дополнено ультразвуковым исследованием. У пациентов с недифференцированным артритом, которым не удается поставить диагноз при первичном осмотре, следует оценить факторы риска развития стойкого артрита¹¹. Это необходимо, поскольку для каждой временной стадии можно формулировать подходы и подбирать наиболее оптимальную терапию.

Диагностические критерии РА, представленные еще в 2010 г., чрезвычайно просты и успешно приме-

⁸ Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 6. P. 960–977.

⁹ O'Mahony A., Berg E.L., John M. et al. Biologic interactions between methotrexate and adalimumab are more extensive than those between methotrexate and tocilizumab: evidence from BioMAP® profilin // www.researchgate.net/publication/285710955_THU0526_Tocilizumab_is_Less_Dependent_than_Adalimumab_on_Supplementary_Effects_of_Methotrexate_for_Immunoregulation_A_BiomapR_Profiling_Study.

¹⁰ Choy E.H., Kavanaugh A.F., Jones S.A. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA // Nat. Rev. Rheumatol. 2013. Vol. 9. № 3. P. 154–163.

¹¹ Combe B., Landewé R., Daien C.I. et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis // ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/15/annrheumdis-2016-210602.full.pdf.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

няются в клинической практике¹². Помимо оценки вовлеченности суставов они предусматривают анализ серологических показателей, в частности наличие и уровень РФ и АЦЦП, которые признаны важными прогностическими факторами. Серопозитивность по РФ и АЦЦП коррелирует с агрессивным течением болезни, прогрессированием деструкции суставов, развитием экстраартикулярных проявлений. Поэтому внедрение в практику определения этих показателей имеет большое значение как для ранней диагностики РА, так и планирования долгосрочной базисной терапии заболевания.

В рекомендациях EULAR за 2016 г. в качестве препарата первой линии указан метотрексат, хотя не исключается комбинированная терапия. Необходимость использования целевых доз метотрексата обозначена и в рекомендациях Ассоциации ревматологов России (АРР) за 2016 г. При этом назначение метотрексата должно быть индивидуальным: при отсутствии риска развития нежелательных явлений (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени и др.) лечение метотрексатом следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым ее наращиванием до 25–30 мг/нед в за-

висимости от эффективности и переносимости препарата.

В то же время проведенное исследование с участием 132 ревматологов из 14 европейских стран продемонстрировало, что согласие с рекомендациями EULAR не означает безусловного следования им на практике, даже после проведенного обучения¹³, что требует оптимизации образовательных программ для врачей-ревматологов.

«Российские ревматологи более тропны к выполнению существующих рекомендаций. Мы с вами назначаем высокие дозы метотрексата, при необходимости используем более агрессивные терапевтические схемы и не часто наблюдаем побочные эффекты, поэтому это не является проблемой для клинической практики», – уточнил докладчик.

Согласно последним рекомендациям EULAR при недостаточной эффективности базисных средств необходимо назначить препарат второй линии. Это могут быть ингибиторы ФНО-альфа, абатацепт, ингибиторы ИЛ-6, анти-В-клеточная терапия, ингибиторы янус-киназы.

Согласно рекомендациям АРР за 2016 г. стратегия ведения пациентов с неудовлетворительным ответом на ингибиторы ФНО-альфа предусматривает как назначение

другого препарата из этой группы, так и переход на ГИБП с другим механизмом действия, в частности на ингибиторы ИЛ-6.

Каков портрет пациента, которому может быть назначен ингибитор ИЛ-6?

По словам профессора А.М. Лилы, это пациенты с ранним РА, высокой клинической и лабораторной активностью заболевания (с высокими уровнями СРБ, РФ, АЦЦП), анемическим синдромом, а также с непереносимостью метотрексата¹⁴. Ингибитор ИЛ-6 может назначаться пациентам с внесуставными проявлениями РА (лихорадка, быстрая потеря мышечной массы и др.), высоким риском развития амилоидоза.

При правильном подборе терапии ингибитор ИЛ-6 будет способствовать быстрому снижению клинико-лабораторной активности РА и индукции клинической ремиссии.

Потенциальными претендентами на применение ингибиторов ИЛ-6 являются пациенты, длительно получающие глюкокортикостероиды в средних или высоких дозах, что позволяет избежать стероидозависимости^{15,16}.

В заключение А.М. Лиля напомнил о необходимости обследования всех пациентов с РА на туберкулез перед назначением ГИБП.

Эффективность генно-инженерной биологической терапии. Данные регистра пациентов с ревматоидным артритом Центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами Санкт-Петербурга

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Европейской антиревматической лиги и Американской коллегии ревматологов после постановки диагноза РА как можно раньше должно быть назначено лечение

бБМАРП. Как отметила к.м.н. Рузана Рамиловна САМИГУЛЛИНА, заведующая Центром терапии генно-инженерными биологическими препаратами клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета



К.м.н.
Р.Р. Самигуллина

¹² Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 9. P. 1580–1588.

¹³ Gvozdenović E., Allaart C.F., van der Heijde D. et al. When rheumatologists report that they agree with a guideline, does this mean that they practise the guideline in clinical practice? Results of the International Recommendation Implementation Study (IRIS) // RMD Open. 2016. Vol. 2. № 1. ID e000221.

¹⁴ Kim G.W., Lee N.R., Pi R.H. et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future // Arch. Pharm. Res. 2015. Vol. 38. № 5. P. 575–584.

¹⁵ Symmons D.P., Gabriel S.E. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE // Nat. Rev. Rheumatol. 2011. Vol. 7. № 7. P. 399–408.

¹⁶ Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 // Современная ревматология. 2013. № 3. С. 5–14.



им. И.И. Мечникова (Центр терапии ГИБП), золотым стандартом базисной противовоспалительной терапии является метотрексат. Однако при его применении должно осуществляться быстрое наращивание дозы. Это позволит ускорить снижение активности заболевания.

Если доза метотрексата превышает 15 мг, правильным решением будет использовать препарат не в форме таблеток, а в форме инъекций для подкожного введения. Сегодня для подкожного введения применяют метотрексат в дозах 10 и 50 мг/мл. Более высокая концентрация и подкожное введение препарата позволяют снизить объем вводимого вещества, сделать процедуру более удобной и менее болезненной, избежать развития нежелательных реакций, наблюдающихся при его пероральном приеме.

В отсутствие эффекта от терапии метотрексатом в схему лечения следует добавить один из биологических препаратов. Пул последних достаточно большой. По данным регистра Центра терапии ГИБП, в 2017 г. 1316 пациентов с ревматическими заболеваниями получали антицитокиновую терапию, 857 из них – больные РА. Анализ приема ГИБП пациентами с РА показал, что 73 из них использовали инфликсимаб, 512 – ритуксимаб, 35 – этанерцепт, 29 – адалимумаб, 59 – цертолизумаб пэгол, трое – голимумаб, 61 – абатацепт, 52 – тоцилизумаб, 33 – синтетический таргетный препарат тофацитиниб.

Эффективность проводимой терапии оценивалась каждые три месяца с помощью DAS-28 (Disease Activity Score 28), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index).

Анализ динамики активности заболевания по DAS-28 у пациентов с РА, получавших разные препараты из

группы ингибиторов ФНО-альфа в Центре терапии ГИБП, продемонстрировал сопоставимую эффективность всех ингибиторов ФНО-альфа, независимо от формы выпуска и частоты введения. Аналогичные данные получены при оценке качества жизни по индексу HAQ.

Однако в 25–30% случаев отмечается первичная или вторичная неэффективность биологической терапии¹⁷. Первичная неэффективность, проявляющаяся отсутствием или недостаточным ответом на терапию, при использовании ингибиторов ФНО-альфа наблюдалась в 30–40% случаев. К возможным ее причинам можно отнести повышенную циркуляцию цитокинов других групп, снижение роли ФНО-альфа как пускового механизма при хроническом аутоиммунном процессе, переключение с Т-клеточного звена иммунитета на В-клеточный на ранних стадиях заболевания.

Под вторичной неэффективностью понимают ускользание ранее достигнутого ответа на фоне лечения ГИБП. Одна из причин вторичной неэффективности ингибиторов ФНО-альфа – образование нейтрализующих антител на вводимый ГИБП. Это приводит к снижению терапевтической концентрации препаратов.

По данным регистров иммуногенности различных ГИБП, более высокая частота обнаружения нейтрализующих антител наблюдалась у инфликсимаба. Это подтверждает и метаанализ 68 исследований: самая высокая частота образования антител к ингибиторам ФНО-альфа при лечении аутоиммунных заболеваний в группе инфликсимаба (25,3%), самая низкая – в группе этанерцепта (1,2%)¹⁸.

Согласно рекомендациям EULAR за 2016 г. при неэффективности предшествующей биологической тера-

пии можно переходить на терапию другим ингибитором ФНО-альфа или препаратом с иным механизмом действия. В исследовании, проведенном J. Falcao и соавт. (2016), установлено, что лучшее удержание эффекта на терапии вторым ГИБП получено при назначении тоцилизумаба – ингибитора рецептора ИЛ-6, препарата с другим механизмом действия¹⁹.

В подтверждение этих данных Р.Р. Самигуллина представила данные Центра терапии ГИБП. В анализ вошли 46 больных РА, 20 из которых использовали ингибиторы ИЛ-6 в качестве терапии первой линии после применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов, 17 – в качестве второй и третьей линии, а также девять детей, перешедших во взрослую группу.

У всех пациентов отмечена хорошая эффективность ингибиторов ИЛ-6 в отношении снижения активности РА. При этом у пациентов, принимавших указанные препараты в качестве первой и второй линии, динамика снижения активности РА была сопоставимой, что свидетельствует о высокой эффективности такой терапии вне зависимости от эффективности предшествующей терапии.

Эффект лечения сохранялся в течение двух лет применения препарата. Аналогичные результаты получены в отношении значений HAQ. Все пациенты отмечали улучшение качества жизни. На данный момент влияние заболевания на качество жизни оценивается ими как низкое.

Подводя итог сказанному, Р.Р. Самигуллина отметила, что использование ингибитора рецептора ИЛ-6 как блокатора ключевого звена патогенеза РА эффективно как в первой линии терапии, так и во второй линии. Кроме того, такое лечение характеризуется стойкостью эффекта. ☺

¹⁷ Tak P.P. A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm // *Rheumatology (Oxford)*. 2012. Vol. 51. № 4. P. 600–609.

¹⁸ Thomas S.S., Borazan N., Barroso N. et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis // *BioDrugs*. 2015. Vol. 29. № 4. P. 241–258.

¹⁹ Falcao J., Valim V., Tittton D. et al. Switching from anti-TNF to non anti-TNF therapy yield better survival in rheumatoid arthritis (RA): Results from Brazilian Register of Biological Agents in Rheumatic Diseases – Biobadabrasil // [dx.doi.org/10.1136/annrhumdis-2016-eular.4484](https://doi.org/10.1136/annrhumdis-2016-eular.4484).

Ревматология



КОНГРЕСС МОСКОВСКИХ ХИРУРГОВ

ИННОВАЦИИ И ПРАКТИКА

29–30 мая 2018, Москва, Крокус Экспо

Сайт: <https://moscow.surgery>

**12 направлений хирургического профиля.
Мастер-классы. Новые методики.
Зарубежные специалисты**

Основные научные направления

- Экстренная хирургия: проблемы и перспективы
- Плановая абдоминальная хирургия: нерешенные вопросы
- Хирургия толстой и прямой кишки: сложный выбор
- Торакальная хирургия: современные тенденции
- Новые технологии в гнойной хирургии
- Инновации в сосудистой хирургии
- Хирургия грыж передней брюшной стенки
- Стационарзамещающие формы хирургической помощи
- Современные возможности эндоскопических методов лечения
- Непрерывное обучение хирургов в Москве
- Эндокринная и метаболическая хирургия
- Детская хирургия

“

В столице доступны все виды высокотехнологичной медицинской помощи
Профессор А.И. Хрипун, руководитель Департамента здравоохранения города Москвы, председатель оргкомитета конгресса



**Правительство
Москвы**



**Департамент
здравоохранения
города Москвы**



**Российское
общество
хирургов**

Конгресс-оператор



ООО КСТ Интерфорум
Телефон +7 (495) 722-64-20
E-mail: mail@interforum.pro



**Боткинская
Больница**
Москва, 1910

Сайт: <https://moscow.surgery>
Телефон +7 (499) 490-03-03
E-mail: mail@moscow.surgery

реклама



29-30 июня 2018

Светлогорск, гостиница «Русь»



**Конференция
ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ
МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ
И СИМПОЗИУМОВ 2018:**



ЗАПАД



www.rosoncoweb.ru

31 мая — **1** июня
2018 г.

Здание Правительства Москвы,
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **Конгресса** пройдет работа
ежегодной сессии для руководителей и
сотрудников региональных
сосудистых центров и первичных
сосудистых отделений

X Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2018

**«СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА И СЕРДЦА.
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ»**

Официальный сайт конгресса
<http://www.congress-neuro.ru>

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА



Организаторы:



**ДЕПАРТАМЕНТ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ**

Московское
научное общество
анестезиологов
и реаниматологов

МОСКВА  26–27 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА

III МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

«Междисциплинарный подход
в анестезиологии и реаниматологии»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

1. Отчет главного внештатного специалиста Департамента здравоохранения города Москвы по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко
2. Создание службы боли в многопрофильных НПО
3. Роль анестезиолога и реаниматолога:
 - в акушерстве и гинекологии;
 - при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях;
 - при тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травме;
 - у детей и взрослых;
 - у больных пожилого и старческого возраста
4. Предоперационная терапия боли
5. Стандарты и медицинские услуги в анестезиологии, интенсивной терапии и неотложной медицине
6. Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование

Место проведения:

конгресс-центр ЦМТ
(г. Москва, Краснопресненская наб.,
д.12, подъезд № 4, метро «Улица 1905 года»)



Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57
Телефон/факс:
+7 (495) 722-64-20,
+7 (495) 518-26-70
Электронная почта:
mail@interforum.pro

Санкт-Петербург
Park Inn by Radisson Прибалтийская
5 – 8 ИЮЛЯ 2018

IV ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



**4000 УЧАСТНИКОВ ИЗ РОССИИ И ЗАРУБЕЖЬЯ | 90 ИНОСТРАННЫХ ЭКСПЕРТОВ
БОЛЕЕ 700 ДОКЛАДОВ | 55 ТЕМАТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ | ПРЕКУРСЫ ПО УЗИ-ДИАГНОСТИКЕ
МАСТЕР-КЛАССЫ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ СЕССИИ | ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИИ ИЗ ОПЕРАЦИОННЫХ**

БОЛЕЕ 50 ТЕМАТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ

- Прямые включения из операционных в рамках проекта «Живая хирургия»
- Онкомаммология – д.м.н. Криворотько Петр Владимирович
- Абдоминальная онкология – д.м.н. Карачун Алексей Михайлович
- Онкогинекология – д.м.н. Берлев Игорь Викторович
- Торакальная онкология – д.м.н. Левченко Евгений Владимирович
- Опухоли головы и шеи – к.м.н. Раджабова Замира Ахмедовна

- Курс мультимодальной визуализации молочной железы



Course
of Breast
Imaging

**МЕРОПРИЯТИЕ ПЛАНИРУЕТСЯ К АККРЕДИТАЦИИ
В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**



реклама

WWW.FORUM-ONCO.RU

Тел. +7 (812) 439-95-55, доб. 4215, факс (812) 596-89-47, e-mail: info@forum-onco.ru

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

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



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения

Интернет-магазин медицинской книги
www.mbookshop.ru



16–17 МАРТА 2018
МОСКВА

КИНК2018

V КУРС
по лечению
критической ишемии
нижних конечностей

Ключевые тематики

- Эндovasкулярные, открытые и гибридные реваскуляризирующие вмешательства у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК)
- Эндovasкулярные вмешательства у пациентов с КИНК и синдромом диабетической стопы (СДС)
- Лечение ран у пациентов с КИНК и СДС
- Лечение сопутствующих заболеваний у пациентов с КИНК – ишемической болезни сердца, сахарного диабета
- Диагностика поражений сосудистого русла у пациентов с КИНК
- Антитромботическая терапия у пациентов с КИНК
- Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с КИНК

Организаторы



25 ЦВКГ РВСН
Минобороны
России



Хирургическое общество
«Раны и раневые
инфекции»



ГБУ Санкт-Петербургский
НИИ скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе



Многопрофильная
клиника «Центр
эндохирургии и
литотрипсии»



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова
Минздрава России



Центр лечения
критической ишемии

При поддержке



Института
хирургии имени
А.В. Вишневского



Российского научного
общества интервенционных
кардиоангиологов



Российского общества
ангиологов и сосудистых
хирургов



Российской
ассоциации
эндокринологов



Общества специалистов
по лучевой диагностике



Ассоциации молодых
интервенционных
радиологов и
эндovasкулярных
специалистов



ФГБУ
Эндокринологический
научный центр
Минздрава России



ФГБУЗ НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского
ДЗ г. Москвы



ФГБУ Сибирский
федеральный
биомедицинский
исследовательский
центр имени
академика
Е.Н. Мешалкина



ФГБУ 25 ЦВКГ
им. А.А. Вишневского
Минобороны России

Контакты

Дарья Старикова, тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 187, e-mail: dstarikova@ctogroup.ru

реклама

kink-conference.ru



ИЛ-6* КЛЮЧЕВОЙ ЦИТОКИН В ПАТОГЕНЕЗЕ РА*1-3

- Ревматоидный артрит (РА) – хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, обусловленное взаимодействием сложной цепи цитокинов^{1,4}.
- ИЛ-6 – плейотропный цитокин, связанный с развитием не только суставных, но и системных проявлений РА^{1,2,5}.
- ИЛ-6 обладает двойным механизмом сигнализации, позволяющим воздействовать на широкий спектр клеток и оказывать влияние на весь организм^{1,6,7}.

1. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(suppl 5):v3-v11. 2. Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(4):1279-1283. 3. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(3):232-234. 4. Schmitz ML, Weber A, Roxlau T, Gaestel M, Kracht M. Signal integration, crosstalk mechanisms and networks in the function of inflammatory cytokines. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(12):2165-2175. 5. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: MOSBY Elsevier Ltd; 2011. 6. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15-24. 7. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1665-1670.

*ИЛ-6 – Интерлейкин-6, РА – ревматоидный артрит
GZEA.SARI.17.09.0451

Информация только для специалистов здравоохранения

АО «Представительство Санофи-авентис групп»

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

SANOBI GENZYME 