

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Ревматология, травматология
и ортопедия

Д.Е. КАРАТЕЕВ,

профессор, д.м.н.,
о современных возможностях
диагностики и лечения
ревматических заболеваний,
а также о перспективных
направлениях научных
исследований в области
ревматологии

4



umedp.ru

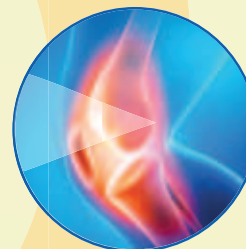
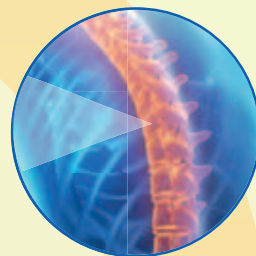
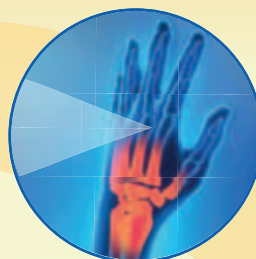
Свежие выпуски
и архив журнала

Если начать активную терапию не позднее трех месяцев от появления первых симптомов ревматоидного артрита, то у большинства пациентов можно достичь стойкой ремиссии

16 ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРИПАРАТИДА ПРИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

54 ВОПРОСЫ НАЗНАЧЕНИЯ БИОАНАЛОГОВ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПАЦИЕНТАМ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

80 СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ



- ✦ Гранулированная форма – более быстрый результат^{1,2*}
- ✦ 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, Inflammofarmacology 14 (2006):120-137

3. Bianchi M., Brogini 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. Castellague 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; гиперэргические 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 в анамнезе или 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 пакетику (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

реклама



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Эффективная фармакотерапия. 33/2018. Ревматология, травматология и ортопедия. № 3–4

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. Д.С. БОРДИН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. БУЛАНОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук Ю.Ю. КИРЯЧКОВ

докт. мед. наук, проф. Г.Г. КРИВОБОРОДОВ

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 М.В. ПЕТРОВА

докт. мед. наук, проф. Н.А. ПЕТУНИНА

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

докт. мед. наук, проф. В.И. РУДЕНКО

докт. мед. наук Е.А. САБЕЛЬНИКОВА

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

докт. мед. наук, проф. О.М. СМИРНОВА

докт. мед. наук, проф. 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, И.Б. БЕЛЯЕВА

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. СЕНИЧКИН

Руководитель направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

А. РОДИОНОВА (a.rodionova@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

Люди. События. Даты

- Профессор Д.Е. КАРАТЕЕВ:
«Ранняя диагностика и ранняя активная терапия заболевания – основные факторы, определяющие прогноз и в конечном итоге судьбу пациента» 4
- От славного прошлого и настоящего к ближайшему будущему – формированию единого ревматологического пространства 6

Клинические исследования

- А.А. НОВИКОВ, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА, Г.В. ЛУКИНА, А.Н. ГЕРАСИМОВ
Многопараметрический анализ биомаркеров для оценки эффективности инфликсимаба при ревматоидном артрите 10

Клиническая эффективность

- Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА
Глюкокортикостероидный остеопороз: современные подходы к терапии 16
- Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА
Медикаментозная терапия болевого синдрома у больных артритом 26

Обзор

- В.А. КУШНИР, Д.Е. КАРАТЕЕВ
Современные возможности лечения больных остеоартритом: фокус на обогащенную тромбоцитами плазму 40
- Т.З. КОЗАЕВА, И.Н. ТОТРОВ, В.Н. БУРЕНКОВ, Г.О. КОЗМАВА
Оценка распространенности ревматических болезней в Республике Северная Осетия – Алания с 2003 по 2015 год 48

Лекции для врачей

- Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА
Применение биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов при ревматических заболеваниях 54
- И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, Е.А. ТРОФИМОВ, А.С. ТРОФИМОВА
Вопросы ранней диагностики и лечения остеоартрита, развившегося у больных ревматоидным артритом 64
- Р.Т. АЛЕКПЕРОВ
Фармакотерапия вторичного синдрома Рейно 70

Медицинский форум

- Нерешенные вопросы в лечении остеоартрита 80
- Наша эра в лечении спондилоартрита 90
- Ревматоидный артрит и коморбидные состояния. Что нужно знать практикующему ревматологу? 100

Effective Pharmacotherapy. 2018.
Issue 33. Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics.
Issue 3–4

ISSN 2307-3586

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.

D.S. BORDIN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. BULANOV, MD, DMSci, Prof.

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.

Yu.Yu. KIRYACHKOV, MD, DMSci

G.G. KRIVOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

M.V. PETROVA, MD, DMSci

N.A. PETUNINA, MD, DMSci, Prof.

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

V.I. RUDENKO, MD, DMSci, Prof.

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

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

Ye.A. SABELNIKOVA, MD, DMSci

O.M. SMIRNOVA, 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, I.B. BELYAYEVA,

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. RODIONOVA

a.rodionova@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

- D.E. KARATEEV, professor:
'Early Diagnosis and Early Active Therapy are the Main Factors Determining
the Disease Prognosis and Ultimately the Destiny of the Patient' 4
- From the Glorious Past and Present to the Near Future –
the Formation of a Common Rheumatological Space 6

Clinical Studies

- A.A. NOVIKOV, E.N. ALEKSANDROVA, D.E. KARATEEV,
E.L. LUCHIHINA, G.V. LUKINA, A.N. GERASIMOV
Multi-Biomarker Scores as Predictor of Response to Infliximab
in Rheumatoid Arthritis 10

Clinical Efficacy

- D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA
Glucocorticosteroid Osteoporosis: Contemporary Approaches to Therapy 16
- D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA
Drug Therapy of Pain in Patients with Arthritis 26

Review

- V.A. KUSHNIR, D.E. KARATEEV
Modern Treatment of Patients with Osteoarthritis: Focus on Platelet-Rich Plasma 40
- T.Z. KOZAYEVA, I.N. TOTROV, V.N. BURENKOV, G.O. KOZMAVA
Assessment of the Rheumatological Diseases Prevalence
of in the Republic of North Ossetia – Alania in the Period from 2003 to 2015 48

Clinical Lectures

- D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA
Biosimilars in the Management of Rheumatic Diseases 54
- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV, Ye.A. TROFIMOV, A.S. TROFIMOVA
Problems of Early Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis,
Developed in Patients with Rheumatoid Arthritis 64
- R.T. ALEKPEROV
Pharmacological Treatment of Secondary Raynaud's Phenomenon 70

Medical Forum

- Unresolved Issues in the Treatment of Osteoarthritis 80
- Our Era in the Treatment of Spondylarthritis 90
- Rheumatoid Arthritis and Comorbid Sickliness.
What Does a Practicing Rheumatologist Should Know? 100

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре международной торговли, г. Москва, Краснопресненская наб., 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Профессор Д.Е. КАРАТЕЕВ: «Ранняя диагностика и ранняя активная терапия заболевания – основные факторы, определяющие прогноз и в конечном итоге судьбу пациента»

В России, как и во всем мире, распространенность ревматических заболеваний неуклонно растет. На сегодняшний день они занимают третье место среди причин инвалидизации после заболеваний системы кровообращения и онкологических заболеваний. О доступности ревматологической помощи, способах повышения ее эффективности и перспективных направлениях научных исследований в области ревматологии рассказывает главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Московской области, руководитель отделения ревматологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», д.м.н. Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ.



– Какова структура ревматических заболеваний в нашей стране?

– Среди конкретных ревматических заболеваний в России на первом месте по распространенности стоит остеоартрит (остеоартроз) различных локализаций, на втором месте – ревматоидный артрит, далее идут спондилоартриты (анкилозирующий спон-

дилит, псориатический артрит), а также подагра, потом – системные болезни соединительной ткани, системные васкулиты. Структура заболеваемости ревматическими болезнями у нас в целом близка структуре заболеваемости в других европейских странах. Реально это очень распространенная патология. Так, по данным официальной ста-

тистики, в Московской области в 2017 г. было зарегистрировано порядка 150 тыс. больных остеоартритом, более 12 тыс. больных ревматоидным артритом, около 4 тыс. больных спондилоартритами, около 2 тыс. больных системными болезнями соединительной ткани. К сожалению, создается впечатление, что эти официальные данные сильно занижены.



Актуальное интервью

– **Какова, на ваш взгляд, ситуация с доступностью ревматологической помощи?**

– Она явно недостаточна. Ревматолог – специальность не слишком популярная. Например, ревматологов у нас в несколько раз меньше, чем кардиологов или неврологов, в то время как распространенность ревматических болезней сопоставима с распространенностью сердечно-сосудистой и неврологической патологии. Хотя среди врачебных специальностей это одна из наиболее интересных, что подтверждается фактом бурного развития терапии ревматических болезней за последние 20 лет.

Для Московской области нами разработана специальная «дорожная карта» по развитию ревматологической службы. Уже в этом году при поддержке Министерства здравоохранения Московской области и руководства ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» организованы новые стационарные отделения, обновлена схема маршрутизации пациентов, оптимизируется деятельность амбулаторного звена, осуществляются выездные консультации в регионах области, ведется работа по созданию регистра больных, проведен ряд образовательных мероприятий.

– **Одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата является ревматоидный артрит. Дмитрий Евгеньевич, вы участвовали в создании компьютерной базы данных, а позднее федерального Регистра больных ревматоидным артритом. Какова тенденция заболеваемости ревматоидным артритом в России?**

– К сожалению, в настоящее время отмечается тенденция к нарастанию заболеваемости. Подобная динамика наблюдалась последние годы и в других странах. Причины этого явления недостаточно изучены, но наиболее очевидно, пожалуй, распространение известных факторов, провоцирующих развитие артрита: курения, психоэмоци-

ональных стрессов, контакта с химическими агентами, вирусных и бактериальных инфекций и др.

– **Последние годы ознаменовались значимыми успехами в диагностике ревматоидного артрита. Тем не менее в ряде случаев она вызывает определенные трудности, особенно на ранних стадиях. Внедрение каких лабораторных и инструментальных методов может способствовать раннему выявлению патологии?**

– В настоящее время существует два общепринятых лабораторных теста, которые помогают диагностировать ревматоидный артрит: выявление ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. В связи с высокой распространенностью этой болезни эти два теста должны быть доступны повсеместно. Для ранней диагностики в мире широко применяется также ультразвуковое исследование суставов, в первую очередь суставов кистей. Во многих странах ультразвуковое исследование суставов проводят сами врачи-ревматологи.

– **Какие факторы влияют на течение и прогноз заболевания?**

– Первый и основной фактор, определяющий судьбу пациента, – ранняя диагностика и раннее начало активной терапии. Если активная терапия начата не позднее трех месяцев от первых проявлений болезни – у большинства больных высока вероятность достижения стойкой ремиссии. Другие факторы – высокие уровни аутоантител, высокая активность воспаления, раннее появление эрозий в суставах.

– **Современная стратегия лечения включает различные методы, в том числе патогенетическую терапию. Какие из них являются наиболее перспективными и позволяют добиваться стойкой и продолжительной ремиссии?**

– За последние 20 лет генно-инженерные биологические препараты прочно заняли место в арсенале врача-ревматолога. Внедрение их

биоаналогов крайне важно для повышения доступности терапии. Кроме того, последние пять лет начали активно применять таргетные синтетические препараты, эффективность которых сопоставима с эффективностью генно-инженерных биологических препаратов. Преимуществами этих новых препаратов являются возможность приема внутрь, несколько меньшая стоимость, отсутствие иммуногенности.

– **Участвуют ли российские ученые в международных исследованиях новых противоревматических препаратов?**

– Да, и очень активно. Это является одним из важнейших механизмов внедрения новых технологий лечения в практику.

– **По вашему мнению, каким направлениям научных исследований в области ревматологии следует уделять особое внимание?**

– Во-первых, это разработка новых методов медикаментозной терапии – к сожалению, пока еще есть пациенты, недостаточно отвечающие на самые современные лекарства. Во-вторых, необходимо сосредоточить усилия на поиске объективных маркеров, позволяющих предсказать эффективность и переносимость конкретного препарата у конкретного пациента (персонификация терапии). В-третьих, крайне важно выработать методы диагностики и лечения заболеваний на доклинической стадии – когда еще можно, по крайней мере теоретически, оборвать развитие хронического воспалительного процесса и, вероятно, излечить пациента. И наконец, необходимо продолжить исследования в области оценки результатов терапии в реальной практике с помощью создания регистров пациентов. Это даст возможность научно обосновывать потребности в современных лекарствах и крайне важно для оптимизации работы ревматологической службы. ☺

Ревматология



От славного прошлого и настоящего к ближайшему будущему – формированию единого ревматологического пространства



Одним из значимых медицинских событий текущего года, несомненно, стал IV Евразийский конгресс ревматологов, посвященный 60-летию Института ревматологии им. В.А. Насоновой и 95-летию со дня рождения этого выдающегося ученого и клинициста (Москва, 26–28 сентября 2018 г.). В работе конгресса приняли участие более 1000 врачей из разных регионов России и стран СНГ, а также специалисты из Германии, Франции, Италии, Великобритании, Сербии, Кореи и др. Организаторами конгресса выступили общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Евразийская лига ревматологов при поддержке Российской академии наук и Министерства науки и высшего образования РФ.



Медицинские новости

Открывая работу IV Евразийского конгресса ревматологов, президент Ассоциации ревматологов России (АРР), научный руководитель Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИ ревматологии), академик Российской академии наук, заслуженный деятель науки РФ Евгений Львович НАСОНОВ отметил, что история отечественной ревматологии насчитывает в общей сложности 90 лет.

В 1928 г. по предложению медицинской общественности был создан Комитет по изучению ревматизма и борьбе с ним. Данный комитет был предшественником Всесоюзного и Всероссийского научных обществ ревматологов, правопреемником которых стала АРР.

Уже к концу 1928 г. комитет вступил в Международную антиревматическую лигу как самостоятельная секция и стал издавать собственный журнал «Acta Rheumatica». В предисловии к первому выпуску журнала нарком здравоохранения РФ Н.А. Семашко подчеркнул: «Присоединяясь к международной организации, комитет должен взять у заграничной науки все достижения... Следует сделать акцент на профилактике, изучении социально-бытовых условий...». По мнению академика Е.Л. Насонова, данный тезис не теряет своей актуальности и сегодня.

В послевоенные годы потенциал в области ревматологии был быстро восстановлен. Большая заслуга в этом принадлежала академику А.И. Нестерову. Уже в 1948 г. был издан первый приказ за подписью министра здравоохранения СССР, академика Е.И. Смирнова «О мероприятиях по усилению борьбы с ревматизмом и заболеваниями органов движения».

По словам академика Е.Л. Насонова, 1948 г. был богат на уникальные открытия. Речь,

в частности, идет об открытии глюкокортикостероидов. В сентябре этого же года Ф. Хенч в клинике Майо (Рочестер, штат Миннесота) впервые ввел кортизон пациентке, страдавшей тяжелым ревматоидным артритом. В июне 1948 г. в журнале «The New England Journal of Medicine» опубликована первая статья о метотрексате. Все это послужило началом новой эры в фармакотерапии ревматологических заболеваний. В области клинической иммунологии начало новой эры связано с обнаружением американскими гематологами LE-клеток в костном мозге, а также с внедрением в практику теста Waaler – Rose.

Важную роль в развитии отечественной ревматологической службы сыграл изданный в 1958 г. приказ Минздрава СССР «Об усилении мероприятий по борьбе с ревматизмом». В этом же году в Москве благодаря активной позиции академика А.И. Нестерова состоялось открытие Института ревматизма, куда в качестве старшего научного сотрудника была принята на работу В.А. Насонова, через 12 лет уже возглавившая данное учреждение.

Знаковым событием как для руководителя Института ревматологии Российской академии медицинских наук (РАМН) академика В.А. Насоновой, так и для всего коллектива стал переезд в 1988 г. в новое здание. Следующей вехой стало проведение в 2008 г. конференции ревматологов, посвященной 50-летию Института ревматологии РАМН и 85-летию со дня рождения академика В.А. Насоновой, а позднее – V Съезда ревматологов России.

IV Евразийский конгресс приурочен уже к 60-летию НИИ ревматологии. «Я рад, что 60-летие нашего института мы отмечаем вместе с коллегами-ревматологами из российских регионов, стран СНГ, Европы и Азии», – подчерк-

нул академик Е.Л. Насонов в заключение.

Директор НИИ ревматологии, д.м.н., профессор Александр Михайлович ЛИЛА кратко представил аудитории важнейшие аспекты деятельности института и его выдающихся руководителей – академика А.И. Нестерова и академика В.А. Насоновой, а также акцентировал внимание на настоящем институте и перспективах его развития.

Выступающий отметил, что начало XXI в., когда НИИ ревматологии возглавил академик Е.Л. Насонов, ознаменовалось революционными научными достижениями и открытиями в области ревматологии как за рубежом, так и в России. Под руководством Е.Л. Насонова началось углубленное изучение сердечно-сосудистых нарушений и метаболического синдрома при ревматологических заболеваниях, подагры, возможностей применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Были созданы Центр терапии ГИБП и его филиалы в регионах, разработаны федеральная программа «Ревматические болезни 2008–2012 гг.», отраслевая программа по изучению раннего ревматоидного артрита, клинические рекомендации, проведено многоцентровое эпидемиологическое исследование «Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний», исследование качества жизни ревматологических больных, осуществлялась организационная работа в рамках АРР.

В настоящее время основными направлениями работы НИИ ревматологии являются инновационная и научно-исследовательская деятельность, оказание высокоэффективной помощи больным, подготовка квалифицированных специалистов по профилю «ревматология» и научно-методическое руководство ревматологической службой России.

Ревматология



Медицинские новости

По мнению профессора А.М. Лилы, институту необходимо стать индуктором технологий, которые должны масштабироваться на все ревматологическое пространство России и, возможно, стран СНГ. Это предусматривает расширение фундаментальных (геномика, протеомика, биоинформатика и др.) и клинических исследований по поиску биомаркеров иммуновоспалительных ревматологических заболеваний, создание лабораторий по новым научным направлениям (клеточные технологии и др.), реализацию концепции персонализированной терапии, внедрение инновационных методов лечения и многое другое. В целом стратегические задачи сводятся к созданию Федерального регистра ревматологических больных, формированию единой идеологии диагностического пространства, применению единых терапевтических подходов и в конечном итоге формированию единого ревматологического пространства.

Перспективы самого НИИ ревматологии прежде всего связаны с разработкой программы стратегического развития с учетом имеющихся преимуществ и рисков и ее реализацией в течение пятилетнего периода, внедрением новой управленческой модели, формированием единой информационно-аналитической системы, созданием на базе института научно-образовательного кластера.

Предпосылками к успешной реализации поставленных перед НИИ ревматологии задач служат наличие высококвалифицированных научных и медицинских кадров, исследовательской и материально-технической базы, а также огромный энтузиазм всех сотрудников. «Полноценная реализация поставленных задач возможна только при совместной научно-практической деятельности с АРР, нашими коллегами-ревма-

тологами из стран СНГ», – уточнил профессор А.М. Лила, завершая выступление.

Поскольку конгресс был также посвящен 95-летию со дня рождения академика В.А. Насоновой, во многих выступлениях отмечался ее вклад в развитие советской и российской ревматологии. Заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления НИИ ревматологии, д.м.н., профессор Лидия Петровна АНАНЬЕВА в своем выступлении проанализировала путь академика В.А. Насоновой от старшего лаборанта в академической группе академика Е.М. Тареева до руководителя Института ревматологии РАМН и ученого с мировым именем. По словам выступающей, под руководством В.А. Насоновой институт превратился в крупнейший центр российской медицинской науки и клинической практики. Более 25 лет академик В.А. Насонова была экспертом Всемирной организации здравоохранения. В 1975–1977 гг. она была избрана вице-президентом, в 1977–1979 гг. – президентом-премьерником, а в 1979–1981 гг. – президентом Европейской антиревматической лиги, став единственной в истории организации женщиной, избранной на эту почетную должность.

Академик В.А. Насонова как главный внештатный ревматолог Минздрава СССР и России уделяла первостепенное внимание постоянному и планомерному совершенствованию и укреплению ревматологической службы в стране. К началу XXI в. ревматологические центры были организованы в большинстве субъектов РФ, функционировало более 1230 ревматологических отделений (кабинетов), в которых работало порядка 1900 врачей-ревматологов.

В 2007 г. академик В.А. Насонова как выдающийся организатор, блестящий ученый и клиницист была удостоена международной премии «Профессия-жизнь»

в номинации «Легенда мировой медицины». За заслуги перед отечественным здравоохранением в 2013 г. НИИ ревматологии было присвоено ее имя.

Академик В.А. Насонова была почетным членом многих национальных ревматологических обществ (США, Великобритании, Франции, Германии, Японии, Финляндии, Югославии, Чехословакии, Польши, Болгарии, Украины, Молдавии), активно поддерживала создание национальных центров ревматологии на Украине, в Казахстане, Молдавии и других странах бывшего СССР. О ведущей роли Института ревматологии РАМН в становлении ревматологической службы Республики Беларусь рассказал руководитель Республиканского ревматологического центра в г. Минске, д.м.н., профессор Николай Федорович СОРОКА. Огромному вкладу академика В.А. Насоновой в развитие ревматологии в Молдавии было посвящено выступление заведующей кафедрой внутренних болезней, ревматологии и нефрологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Николая Тестемицану, президента Ассоциации терапевтов и ревматологов Республики Молдова, д.м.н., профессора Лилианы Георгиевны ГРОПШЫ.

Высокую оценку деятельности академика В.А. Насоновой в области развития ревматологии в Казахстане дала профессор кафедры последипломного образования Государственного медицинского университета г. Семей Райфа Латыфовна ИВАНОВА.

Завершилось открытие IV Евразийского конгресса ревматологов награждением лауреатов премии академика В.А. Насоновой (за выдающийся многолетний вклад в развитие научной и практической ревматологии) и лауреатов премии Э.Р. Агабабовой (за научные работы, имеющие важное значение в изучении спондилоартритов). ☺

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Московский
областной научно-
исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского

³ Научно-
исследовательский
институт
ревматологии
им. В.А. Насоновой

⁴ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Многопараметрический анализ биомаркеров для оценки эффективности инфликсимаба при ревматоидном артрите

А.А. Новиков¹, Е.Н. Александрова¹, Д.Е. Каратеев²,
Е.Л. Лучихина², Г.В. Лукина^{1,3}, А.Н. Герасимов⁴

Адрес для переписки: Александр Александрович Новиков, irramnlab@yandex.ru

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, включая моноклональные антитела против провоспалительных цитокинов, наиболее эффективными среди которых являются химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α (TNF- α) – инфликсимаб (ИНФ), обуславливает необходимость поиска предикторов эффективного ответа на проводимую терапию.

Цель исследования: выявить лабораторные биомаркеры эффективности терапии РА ингибиторами TNF- α .

Материал и методы. Обследовано 27 пациентов с подтвержденным диагнозом РА (ACR, 1987), из них 25 женщин. Средний возраст больных – 46,5 (41,5–61,5) года, длительность заболевания – 7 (4–11) месяцев, DAS 28 – 6 (5–6). ИНФ вводили внутривенно капельно из расчета 3 мг/кг массы тела. Первые две инфузии – с интервалом две недели, следующие – через шесть недель, далее – каждые восемь недель.

Концентрации 21 биомаркера измеряли с использованием иммунонефелометрического метода, иммуноферментного анализа и технологии xMAP.

Результаты. Многофакторный анализ позволил выявить факторы, наиболее связанные с ответом на терапию ИНФ: интерлейкины 12, 17 и 9, а также С-реактивный белок, создать прогностическую модель эффективности данного препарата при РА.

Заключение. Многопараметрический анализ базальных уровней лабораторных биомаркеров может стать новым этапом в оценке эффективности терапии ингибиторами TNF- α у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы TNF- α , инфликсимаб, многопараметрический анализ биомаркеров, эффективность терапии

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. В основе патогенеза РА лежит генетически детерминированная и индуцированная факторами внешней среды (курение, инфекции и др.) персистирующая активация приобретенного и врожденного иммунитета в ответ на разнообразные патогены, что ведет к потере иммунологической толерантности к собственным антигенам [2, 3]. Особенности иммунопатологического процесса при РА являются дефект В-клеточной толерантности, сопровождающийся продукцией аутоантител, и антиген-специфическая активация CD4⁺-Т-лимфоцитов по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных (фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов (IL) 12, 1 β , 6, 7, 15, 17, 18, интерферона γ (IFN- γ)) над синтезом противовоспалительных цитокинов (IL-4, -5, -10, -13, трансформирующего фактора роста β (TGF- β)) [4, 5].

Разработка и быстрое внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая моноклональные антитела против провоспалительных цитокинов, представителями которых являются химерные моноклональные антитела к TNF- α – инфликсимаб (ИНФ), обуславливают



необходимость совершенствования иммунологических методов определения предикторов эффективного ответа на проводимую терапию [5, 6]. Данные об использовании иммунологических маркеров для прогнозирования ответа на терапию ГИБП у пациентов с РА противоречивы. Последние годы для поиска таких биомаркеров все шире применяется основанный на протеомных технологиях мультиплексный анализ [7].

Целью данного исследования стала оценка результатов многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для прогнозирования эффективности терапии ИНФ при РА.

Материал и методы

Обследовано 27 пациентов с подтвержденным диагнозом РА (согласно классификации Американской коллегии ревматологов 1987 г.), из них 25 женщин. Средний возраст больных – 46,5 (41,5–61,5) года. Длительность заболевания – семь (4–11) месяцев. Патологический процесс по шкале активности заболевания (DAS 28) – шесть (пять–шесть) баллов.

ИНФ вводили внутривенно капельно из расчета 3 мг/кг массы тела, первые две инфузии – с интервалом две недели, следующую – через шесть недель, далее – каждые восемь недель.

Терапевтический эффект ГИБП оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги [8].

Концентрацию иммуноглобулина М (IgM) ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN-ProSpec (Германия), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов Axis-Shield Anti-ССР (Великобритания). Количественное определение цитокинов в сыворотке крови проводилось методом мультиплексного анализа по технологии xMAP на анализаторе Bio-Rad Bio-Plex 200 (США). Речь, в частности, идет о таких цитокинах, как IL-1 β , -1 α , -2, -4, -6, -10, -12,

-13, -15, -17, фактор роста фибробластов (FGF), эотаксин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), IFN- γ , индуцибельный белок 10 (IP-10), макрофагальный белок воспаления 1 (MCP-1), макрофагальный белок воспаления 1 α (MIP-1 α), TNF- α . Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 7.0, рекомендованного для использования в медико-биологических приложениях. Для обработки результатов использовали общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Прогноз значений одной переменной по другим проводили с помощью многофакторного анализа. Показатель $\eta_1 \dots \eta_n$ рассчитывали по формуле:

$$\xi_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k.$$

Для сравнительного анализа вклада факторов в прогностическую модель применяли нестандартизованный и стандартизованный коэффициенты (b_k и β_k). Последний рассчитывали по формуле:

$$\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\xi)}{\sigma(\eta_k)}.$$

Кроме того, оценивали p . Клиническую значимость полученной прогностической модели определяли с помощью построения ROC-кривой.

Результаты

Через шесть недель терапии ИНФ у пациентов снизились уровни IgM РФ, АЦЦП, IL-1 α , -7, -10, -12, FGF-2, MIP-1 α , через 14 недель – скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни IgM РФ, IL-1 β , -1 α , -2, -4, -6, -10, -12, -13, -15, -17, эотаксина, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MIP-1 α , TNF- α , через 24 недели – СОЭ, уровни СРБ, IgM РФ, основных провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, -12, -15 и противовос-

палительных цитокинов IL-1 α , -10, а также Th1-цитокинов IL-2, IFN- γ , GM-CSF и хемокинов IP-10, MCP-1 (табл. 1).

На 24-й неделе у 14% пациентов, положительных в отношении IgM РФ, и 4,5% – в отношении АЦЦП зафиксирована сероконверсия в отрицательный результат. У 8% больных, отрицательных в отношении IgM РФ, и 33% пациентов, отрицательных в отношении АЦЦП, – в положительный результат.

С целью выбора оптимальной панели биомаркеров проведен пошаговый линейный регрессионный анализ их базальных концентраций. В качестве возможных предикторов клинического ответа тестировали:

- аутоантитела IgM РФ и АЦЦП;
- лабораторные маркеры воспаления СОЭ и СРБ;
- цитокины IL-1 β , -1 α , -2, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -12, -13, -15, -17, FGF-2, эотаксин, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , фактор роста тромбоцитов BB (PDGF-BB), RANTES, TNF- α , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Исходя из полученных данных, наиболее значимыми для прогнозирования эффективности ИНФ являются IL-12 (площадь под характеристической кривой 0,85), IL-17 (0,8), IL-9 (0,8) и СРБ (0,8) (табл. 2).

Вероятность эффективности рассчитывали по формуле: 1,6 - 0,013 \times [IL-12] - 0,026 \times [IL-17] - 0,18 \times [IL-9] - 0,02 \times [СРБ]. Полученную величину выражали в условных единицах. При $< 0,45$ применение данного ГИБП считалось неэффективным, от 0,45 до 0,74 вероятность клинического ответа составляла 67%, $> 0,74$ – 100%. При проверке точности прогноза с помощью построения ROC-кривой площадь под ней составила 0,96 (доверительный интервал 0,0–0,1).

Обсуждение

В большинстве исследований на фоне применения ингибиторов TNF- α в сыворотках больных РА



Таблица 1. Динамика концентраций биомаркеров у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ИНФ

Показатель	Неделя			
	исходно	6-я	14-я	24-я
СОЭ, мм/ч	56,00 (36,00–76,00)	40,00 (22,00–66,00)	34,00 (20,00–54,00)*	34,00 (18,00–57,00)*
СРБ, мг/л	24,44 (12,40–59,10)	12,15 (5,20–23,70)	7,30 (3,70–43,70)	6,80 (3,60–26,40)*
IgM РФ, МЕ	77,30 (12,50–324,70)	71,65 (9,50–96,50)*	46,05 (9,50–75,30)*	49,50 (9,50–114,20)*
АЦЦП, Ед/мл	96,15 (5,40–100,00)	73,85 (0,90–100,00)*	100,00 (22,80–100,00)	43,60 (0,90–100,00)
IL-1 β , пг/мл	2,42 (2,07–16,48)	2,25 (2,19–3,07)	1,99 (1,55–2,19)*	1,95 (1,25–2,69)
IL-1ra, пг/мл	1999,69 (1340,24–7792,50)	1438,83 (485,97–1695,15)*	884,81 (387,54–1316,04)*	1095,88 (575,26–2621,27)*
IL-2, пг/мл	68,28 (38,77–140,52)	35,86 (23,48–56,45)	27,74 (9,11–50,58)*	34,89 (18,46–68,38)*
IL-4, пг/мл	6,752 (5,98–12,93)	6,59 (5,09–6,63)	5,21 (3,11–6,24)*	6,19 (4,85–6,98)*
IL-6, пг/мл	517,03 (265,58–1043,82)	140,22 (106,41–297,24)*	121,09 (99,95–221,96)*	210,44 (108,00–315,42)*
IL-10, пг/мл	59,49 (37,25–133,28)	37,53 (14,70–65,61)*	30,14 (8,51–32,97)*	33,49 (14,90–52,09)*
IL-12, пг/мл	11,28 (4,68–20,40)	3,97 (1,21–7,40)*	2,37 (1,21–3,34)*	4,91 (1,21–9,42)*
IL-13, пг/мл	44,94 (32,88–77,85)	37,40 (33,36–39,84)	29,82 (23,70–35,74)*	42,04 (26,77–47,52)
IL-15, пг/мл	11,60 (6,04–41,69)	4,76 (2,72–9,30)	4,86 (0,88–8,91)*	6,83 (2,16–14,21)*
IL-17, пг/мл	10,53 (1,51–16,16)	1,51 (1,51–2,69)	1,51 (1,51–12,27)*	11,64 (1,51–17,17)
Эотаксин, пг/мл	212,96 (195,56–522,68)	199,09 (173,36–231,10)	176,21 (97,62–267,07)*	214,75 (212,96–229,99)
FGF-2, пг/мл	36,04 (4,95–56,39)	4,95 (4,95–4,95)*	4,95 (4,95–33,82)	27,54 (4,95–52,03)
GM-CSF, пг/мл	768,72 (435,79–1124,43)	412,64 (360,01–689,62)	355,76 (246,05–445,85)*	466,16 (238,44–598,57)*
IFN- γ , пг/мл	1314,17 (942,78–3122,18)	1267,43 (765,98–1399,12)	747,34 (585,04–1228,44)*	1038,03 (741,671–797,86)*
IP-10, пг/мл	3443,75 (2803,35–4040,66)	2120,59 (1997,20–2394,81)	1954,39 (1385,9–2722,10)*	2250,65 (1748,63–3576,16)*
MCP-1, пг/мл	29,76 (19,97–79,65)	22,53 (18,51–24,13)	16,98 (11,88–22,01)	24,91 (14,69–29,43)*
MIP-1 α , пг/мл	9,29 (8,61–12,64)	7,57 (5,75–10,15)*	6,06 (4,35–8,39)*	6,72 (4,76–7,57)
TNF- α , пг/мл	304,96 (149,92–1836,59)	44,05 (11,64–315,73)	86,36 (11,64–277,03)*	141,64 (72,12–215,56)*

* $p < 0,05$ относительно базального уровня.

отмечалось значительное (30–60%) снижение концентрации IgM РФ [8–12]. Эти данные сопоставимы с результатами нашего исследования. Кроме того, на фоне терапии ИНФ нами выявлена от-

рицательная (14%) и положительная (8%) IgM РФ-сероконверсия. В отличие от IgM РФ сывороточный уровень АЦЦП под воздействием ингибиторов TNF- α , как правило, не меняется [9–11, 13–19].

Существенное снижение данного показателя описано в единичных случаях, например при терапии адалимумабом. Отрицательная АЦЦП-сероконверсия также обнаруживается у незначительной части пациентов (4,5%) [20]. По нашим данным, к 24-й неделе терапии ИНФ уровень АЦЦП не изменился, при этом у 4,5% пациентов отмечена отрицательная, а у 33% – положительная сероконверсия. Практически все ингибиторы TNF- α индуцируют быстрое (в течение месяца) снижение уровня маркеров острой фазы воспаления: СОЭ и СРБ [21–25]. Нам установлено, что СОЭ достоверно снижалась через три с половиной месяца применения ИНФ, уровень СРБ – через шесть.

I. Sekigawa и соавт. впервые с помощью масс-спектрометрии изучили влияние ИНФ на белково-пептидный профиль сыворотки/плазмы крови у десяти больных РА [26]. Установлено, что уже через 24 часа после введения препарата возможно идентифицировать белки, участвующие в TNF- α -зависимых механизмах активации NF- κ B (FAM62A/MBC2) и регенерации суставного хряща (CTGF). Аналогичные результаты получены R.C. Dwivedi и соавт. [27]. Через 12 недель от начала терапии у трех пациентов с хорошим ответом на препарат отмечено 20%-ное изменение концентрации 39 белков, регулируемых TNF- α или NF- κ B. В целом на фоне ингибиторов TNF- α наблюдались снижение уровней IL-6, VEGF, сывороточного уровня хрящевого гликопротеина 39 (YKL-40, HC gp-39) и миграция ингибирующего фактора (MIF) [28, 29].

Согласно полученным нами данным, на 24-й неделе терапии ИНФ происходит снижение основных провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, -12, -15, цитокинов, обладающих противовоспалительной функцией, IL-1ra, -10, Th1-цитокинов IL-2, IFN- γ , GM-CSF и хемокинов IP-10, MCP-1. На большом клиническом материале показано, что до начала лечения положительные результаты в отношении IgM РФ и АЦЦП



ассоциируются с неудовлетворительным клиническим ответом на ингибиторы TNF- α [30–32]. G. Wolbink и соавт. установили, что высокий исходный уровень СРБ у больных РА коррелирует с более низким ответом на ИНФ через 14 недель применения [33]. При многоступенчатом исследовании сывороточных белков идентифицирован профиль аутоантител и цитокинов, позволяющих прогнозировать ответ на терапию этанерцептом у больных РА [28]. Согласно нашим результатам, наиболее значимыми с точки зрения клинического ответа на ИНФ являются базальные уровни IL-12, -17, -9 и СРБ, Th17- и Th2-цитокинов, а также белка острой

Таблица 2. Коэффициенты прогностической модели эффективности применения ИНФ при ревматоидном артрите

Показатель	Нестандартизованный коэффициент (b_k)/стандартная ошибка	Стандартизованный коэффициент (β_k)
Константа α	1,644/0,271	–
IL-12	-0,013/0,018	-0,184
IL-17	-0,026/0,015	-0,377
IL-9	-0,018/0,019	-0,229
СРБ	-0,020/0,018	-0,278

фазы воспаления, что в целом согласуется с результатами более ранних исследований. Эти данные сделали возможным создание многопараметрического диагностического индекса для прогнозирования ответа на ИНФ.

Заключение

Многопараметрический анализ базальных уровней лабораторных биомаркеров может стать новым этапом в прогнозировании эффективности терапии ингибиторами TNF- α при РА. ☺

Литература

- Harris E.D. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. № 18. P. 1277–1289.
- Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 23. P. 2205–2219.
- Samuels J., Ng Y.S., Coupillaud C. et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 201. № 10. P. 1659–1667.
- Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. № 11. P. 3537–3545.
- Насонов Е.Л. Новые направления в терапии ревматоидного артрита: акцент на инфликсимаб и ритуксимаб // *Сибирский медицинский журнал.* 2007. № 7. С. 11–16.
- Bansard C., Lequerré T., Daveau M. et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? // *Rheumatology (Oxford).* 2009. Vol. 48. № 9. P. 1021–1028.
- Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Alpini C. et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 3. P. 302–307.
- Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Bugatti S., Montecucco C. What can we learn from treatment-induced changes in rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibodies? // *J. Rheumatol.* 2008. Vol. 35. № 10. P. 1903–1905.
- Grosjean C., de Chaisemartin L., Nicaise-Roland P. et al. Prospective cohort study of rituximab effects on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. Suppl. 2. P. 196.
- Higashida J., Wun T., Schmidt S. et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32. № 11. P. 2109–2115.
- Bruns A., Nicaise-Roland P., Hayem G. et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis // *Joint Bone Spine.* 2009. Vol. 76. № 3. P. 248–253.
- De Rycke L., Peene I., Hoffman I.E. et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 12. P. 1587–1593.
- Caramaschi P., Biasi D., Tonolli E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment // *Rheumatol. Int.* 2005. Vol. 26. № 1. P. 58–62.
- Braun-Moscovici Y., Markovits D., Zinder O. et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2006. Vol. 33. № 3. P. 497–500.
- Chen H.A., Lin K.C., Chen C.H. et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 1. P. 35–39.
- Alessandri C., Bombardieri M., Papa N. et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF α therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 10. P. 1218–1221.
- Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Dell'Acqua D. et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study // *Arthritis Res. Ther.* 2006. Vol. 8. № 1. ID R3 // arthritis-research.com/content/8/1/R3.



19. Vis M., Bos W.H., Wolbink G. et al. IgM-rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, and anti-citrullinated human fibrinogen antibodies decrease during treatment with the tumor necrosis factor blocker infliximab in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2008. Vol. 35. № 3. P. 425–428.
20. Cuchacovich M., Catalan D., Wainstein E. et al. Basal anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels and a decrease in anti-CCP titres are associated with clinical response to adalimumab in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008. Vol. 26. № 6. P. 1067–1073.
21. Chen Y.S., Yan W., Geczy C.L. et al. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis // *Arthritis. Res. Ther.* 2009. Vol. 11. № 2. ID R39 // www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2688185/.
22. Skoumal M., Haberhauer G., Feyertag J. et al. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein are elevated in rheumatoid arthritis, but not in inflammatory rheumatic diseases such as psoriatic arthritis, reactive arthritis, Raynaud's syndrome, scleroderma, systemic lupus erythematosus, vasculitis and Sjögren's syndrome // *Arthritis Res. Ther.* 2004. Vol. 6. № 2. P. 73–74.
23. Ouchi E., Iwata K., Yamanaka H. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis // *Inflamm. Regen.* 2004. Vol. 24. P. 154–160.
24. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. № 6. P. 429–442.
25. Fabre S., Guisset C., Tatem L. et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Immunol.* 2009. Vol. 155. № 3. P. 395–402.
26. Sekigawa I., Yanagida M., Iwabuchi K. et al. Protein biomarker analysis by mass spectrometry in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008. Vol. 26. № 2. P. 261–267.
27. Dwivedi R.C., Dhindsa N., Krokhnin O.V. et al. The effects of infliximab therapy on the serum proteome of rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Res. Ther.* 2009. Vol. 11. № 2. ID R32 // arthritis-research.com/content/11/2/R32.
28. Knudsen L., Hetland M., Johansen J. et al. Changes in plasma IL-6, plasma VEGF and serum YKL-40 during treatment with etanercept and methotrexate or etanercept alone in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy // *Biomark. Insights.* 2009. Vol. 4. P. 91–95.
29. Wijbrandts C.A., van Leuven S.I., Boom H.D. et al. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitory factor levels after anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 8. P. 1316–1321.
30. Mease P.J. The potential roles for novel biomarkers in rheumatoid arthritis assessment // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011. Vol. 29. № 3. P. 567–574.
31. Chandra P.E., Sokolove J., Hipp B.G. et al. Novel multiplex technology for diagnostic characterization of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13. № 3. ID R102 // arthritis-research.com/content/13/3/r102.
32. Potter C., Hyrich K.L., Tracey A. et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 1. P. 69–74.
33. Wolbink G.J., Voskuyl A.E., Lems W.F. et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. № 5. P. 704–707.

Multi-Biomarker Scores as Predictor of Response to Infliximab in Rheumatoid Arthritis

A.A. Novikov¹, E.N. Aleksandrova¹, D.E. Karateev², E.L. Luchihina², G.V. Lukina^{1,3}, A.N. Gerasimov⁴

¹ A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

² Moscow Regional Research and Clinical Institute

³ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksandr Aleksandrovich Novikov, irramnlab@yandex.ru

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by chronic erosive arthritis (synovitis) and systemic lesions of internal organs. The introduction of genetic engineering biologics into clinical practice, including chimeric monoclonal antibodies against tumor necrosis factor alpha – infliximab (INF), obliges to develop the immunological predictors of therapy efficiency.

Objective: to identify a multi-biomarker score of response to infliximab.

Material and methods. Twenty-seven patients with RA (ACR, 1987) were examined, 25 women, median of age: 46.5 (41.5–61.5) years; disease duration 7 (4–11) months; DAS 28: 6 (5–6). The INF was administered intravenously, drip at the rate of 3 mg/kg body weight, the first 2 infusions with an interval of 2 weeks, the next infusion at 6 weeks and then every 8 weeks. 21 biomarkers concentrations were measured by: nephelometry, enzyme-linked immunosorbent assay and xMAP technology.

Results. Carrying out multifactor analysis made it possible to identify the factors most "associated" with the "response" to INF: IL-12, -17 -9, CRP and create a multi-biomarker score for INF.

Conclusion. Thus, a multi-parameter analysis of basal levels of laboratory biomarkers can become a new step in prediction of response to infliximab in RA.

Key words: rheumatoid arthritis, TNF- α inhibitors, infliximab, multi-biomarker score, treatment response



ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать пятой юбилейной объединенной российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках объединенной российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология», лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями, мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед неделей **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

Адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО»

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru

Сайты: www.gastro.ru, www.liver.ru



Глюкокортикостероидный остеопороз: современные подходы к терапии

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Глюкокортикостероидный остеопороз – наиболее частая и тяжелая форма вторичного остеопороза. Это ятрогенное заболевание, развивающееся вследствие приема глюкокортикостероидов для лечения различных патологий. Особенностью данного варианта остеопороза является преобладание костной резорбции над костеобразованием. Повышение резорбции кости отмечается рано и носит временный характер. Установлено, что даже небольшие дозы глюкокортикостероидов ассоциируются с повышением риска переломов. В связи с особенностями патогенеза глюкокортикостероидного остеопороза в последнее время все большее внимание уделяется антиостеопоротическому препарату с анаболическим механизмом действия – терипаратиду. Препарат представляет собой рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон.

Терипаратид оказывает комплексное влияние на костную ткань. Его преимущества над бисфосфонатами (алендронатом, ризедронатом) в данной популяции доказаны в ряде исследований. Поэтому терипаратид можно рассматривать в качестве препарата первой линии при тяжелом глюкокортикостероидном остеопорозе.

Ключевые слова: глюкокортикостероидный остеопороз, костная резорбция, костное ремоделирование, перелом, терипаратид

Остеопороз (ОП) – одно из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний [1]. Остеопороз характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани (МПК), а также потерей структурных и биомеханических свойств, необходимых для поддержания гомеостаза кости. Различают первичный и вторичный ОП. Большинство случаев приходится на первичный ОП, развивающийся, как правило, на фоне постменопаузы. Причины развития вторичного

ОП представлены в табл. 1 [2]. Значительная часть случаев развития вторичного ОП связана с ятрогенными факторами – приемом лекарственных препаратов. Установлено, что применение ряда лекарственных средств приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов [3]. К препаратам, способным вызывать ОП, в частности, относятся глюкокортикостероиды (ГКС), ингибиторы протонной помпы (ИПП), противосудорожные средства (табл. 2). Глюкокортикостероидный остеопороз – наиболее частая

и тяжелая форма вторичного остеопороза [4]. Это ятрогенное заболевание, развивающееся вследствие применения препаратов указанной группы для лечения различных патологий, в первую очередь иммуноопосредованных. К таковым относятся бронхиальная астма, ревматические болезни – ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, системные васкулиты и др.

Известно, что у 30–50% пациентов, получающих ГКС, развиваются переломы [5]. Даже низкие дозы ГКС – 3–10 мг/сут в пересчете на преднизолон способны индуцировать указанные события [6, 7].

Для глюкокортикостероидного ОП характерны быстрая потеря костной массы и увеличение риска переломов уже в начале проведения терапии. Это обуславливает необходимость первичной профилактики переломов у пациентов группы высокого риска [8].

У пациентов с глюкокортикостероидным ОП наиболее высок риск развития переломов позвонков, которые часто происходят бессимптомно [6]. Риск переломов возрастает в первые шесть месяцев терапии ГКС независимо от исходных показателей МПК [3, 9]. Кроме того, отмечается положительная корреляция с суточной дозой препарата – чем выше доза, тем больше риск развития переломов [10].

Кость – метаболически активная ткань, которая постоянно подвергается ремоделированию [11].



Способность кости выдерживать ежедневные нагрузки зависит от двух процессов: постоянной адаптации к нагрузкам (моделирование) и коррекции механических микроповреждений (ремоделирование). Оба процесса основаны на согласованной работе клеточных популяций, резорбирующих и формирующих кость. В результате старая костная ткань замещается новой, что поддерживает целостность скелета. При моделировании морфология костной ткани обычно изменяется, и этот процесс наиболее активен во время роста скелета. Ремоделирование не связано с процессом роста, оно затрагивает уже существующий скелет. Резорбция и образование костной ткани строго регулируются местными и системными факторами, что в норме обеспечивает баланс между этими процессами. Нарушение регуляции может привести как к ускоренной потере костной ткани (например, при остеопорозе), так и к избыточному ее накоплению (остеопетрозу). Последствия этих нарушений очень серьезны – повышается риск переломов и развития компрессионных синдромов.

Процесс ремоделирования кости обеспечивается за счет взаимодействия нескольких типов клеток: остеокластов, остеобластов и остеоцитов. Ремоделирование кости контролируется секретиремым остеоцитами склеростинном. Остеокласты активируются макрофагальным колониестимулирующим фактором (М-КСФ) и рецепторным активатором лиганда ядерного фактора κB (RANKL). Остеопротегерин является регуляторной молекулой с противоположными RANKL биологическими эффектами. Зрелые остеобласты выделяют коллаген и формируют неминерализованную костную ткань, называемую остеоидом, которая минерализуется в течение нескольких месяцев. Минерализация остеоида требует адекватного уровня витамина D и кальция.

Таблица 1. Основные причины развития вторичного остеопороза

Причины	Описание
Эндокринные болезни	Эндогенный гиперкортицизм (синдром Иценко – Кушинга) Тиреотоксикоз Гипогонадизм Гиперпаратиреоз Сахарный диабет Гипопитуитаризм
Ревматические болезни	Ревматоидный артрит Системная красная волчанка
Хроническая болезнь почек	Хроническая почечная недостаточность Почечный канальцевый ацидоз
Болезни крови	Миеломная болезнь Лейкозы Лимфомы
Болезни органов пищеварения	Нарушение всасывания Заболевания печени
Генетические нарушения	Несовершенный остеогенез Синдром Марфана Синдром Элерса – Данлоса Гомоцистинурия Лизинурия
Другие причины	Овариэктомия Иммобилизация Алкоголизм Трансплантация органов Прием препаратов, в частности ГКС, ИПП

Таким образом, развитие ОП определяется дисбалансом между регуляторными факторами, влияющими на интенсивность процессов резорбции и образования кости.

Для глюкокортикостероидного ОП характерно преобладание снижения костеобразования над увеличением резорбции кости. Указанные изменения отмечаются рано, однако являются временными (рисунок). Повышение костного метаболизма при отрицательном балансе ремоделирования приводит к быстрой потере костной массы [4].

ГКС вызывают повышенную экспрессию RANKL и М-КСФ остеобластами и подавление экспрессии остепротегерина, что приводит к увеличению остеокластогенеза, продолжительности жизни и активности остеокластов. Как следствие, повышается резорбция кости, наблюдаемая в начале курса терапии ГКС [8]. Уменьшение костеобразования в дальнейшем обуславливает снижение костного обмена.

Непосредственные эффекты ГКС на формирование кости в значительной степени связаны со стимуляцией таких регуляторных механизмов, как повышение экспрессии белка-активатора пролиферации пероксисом $\gamma 2$ (PPAR- $\gamma 2$) и негативным воздействием на сигнальный путь «Wnt/ β -катенин» (один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез, онкогенез и дифференцировку клеток) [4, 8]. Первый механизм способствует дифференцировке плюрипотентных клеток-предшественников на адипоциты (по сравнению с остеобластами). В результате этого количество остеобластов уменьшается. Повышенная экспрессия склеростина приводит к ингибированию сигнального пути «Wnt/ β -катенин» и, как следствие, снижению дифференцировки предшественников остеобластов в зрелые остеобласты, а также увеличению апоптоза остеобластов и остеоцитов [4].



Таблица 2. Препараты, наиболее часто приводящие к снижению минеральной плотности костей и повышению риска переломов

Группа препаратов	Механизм развития остеопороза	Снижение риска переломов/ возможность восстановления МПК после отмены терапии	Рекомендации по скринингу	Рекомендации по лечению	Другие рекомендации
Глюкокортико-стероиды	Стимуляция резорбции и угнетение восстановления костной ткани	Риск переломов снижается до исходного в течение двух лет после отмены	Оценка риска переломов с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция	Назначение препаратов кальция и витамина D Назначение бисфосфонатов или терипаратида в зависимости от риска переломов	Использование минимально необходимых доз глюкокортикоидов и продолжительности лечения Использование других иммуносупрессивных препаратов для ограничения дозы глюкокортикоидов
Ингибиторы протонной помпы (омепразол и др.)	Возможно, снижение всасывания кальция в кишечнике	Риск переломов снижается до исходного в течение одного года после отмены	Отсутствуют	Назначение препаратов кальция и витамина D Следует избегать назначения ингибиторов протонной помпы в комбинации с бисфосфонатами	Применение других противоязвенных средств (блокаторов H ₂ -гистаминовых рецепторов)
Анти-эпилептические препараты (противосудорожные)	Возможно, инактивация биологических эффектов витамина D	Неизвестно	Оценка риска переломов с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция каждые 6–12 месяцев	Назначение препаратов кальция и витамина D: <ul style="list-style-type: none"> ■ при лечении не индуцирующими ферменты препаратами (ацетазоламидом, клоназепамом и др.) – 1000–1200 МЕ витамина D в день ■ при лечении индукторами ферментов (фенобарбиталом, карбамазепином и др.) – 2000–4000 МЕ витамина D в день Применение бисфосфонатов у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет	Применение препаратов других классов, например леветирацетама
Медроксипрогестерон	Снижение продукции эстрогенов и, как следствие, активация костной резорбции	Частичное или полное восстановление МПК позвоночника и бедренной кости	Проведение DEXA Мониторинг уровней витамина D и кальция	Назначение препаратов кальция и витамина D Ограничение длительности лечения двумя-тремя годами Определенных данных об эффективности бисфосфонатов не получено	Оральные контрацептивы Низкие дозы эстрогенов Другие методы контроля
Ингибиторы ароматазы (анастрозол и др.)	Снижение продукции эстрогенов и, как следствие, активация костной резорбции	Неизвестно	Проведение DEXA и FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция	Назначение препаратов кальция и витамина D Назначение бисфосфонатов пациентам со средним и высоким риском переломов Назначение деносуаба	Отсутствуют
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (гозерелин и др.)	Снижают продукцию лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, вследствие чего снижаются уровни тестостерона и эстрадиола, повышается резорбция кости	Может быть восстановлена МПК в течение двух лет в зависимости от доз препаратов и длительности лечения	Оценка риска переломов с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция Проведение денситометрии каждые два года	Назначение бисфосфонатов, деносуаба, ралоксифена, торемифена Назначение бисфосфонатов пациентам со средним и высоким риском переломов	У мужчин без метастазов в кости препаратами второй линии являются блокаторы андрогеновых рецепторов



Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин и др.)	Неизвестно	Вероятно	Оценка риска переломов с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция	Назначение препаратов кальция и витамина D	Применение антидепрессантов других групп
Тиазолидиндионы (пиоглитазон и др.)	Угнетение восстановления костной ткани	Неизвестно	Оценка риска переломов с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция	Следует избегать назначения при наличии диагностированного остеопороза Данные о возможности профилактики отсутствуют	Назначение других антидиабетических препаратов (метформина, производных сульфонилмочевины, инсулина)
Ингибиторы кальциневрина (такролимус и др.)	Активация резорбции костной ткани остеокластами	Неизвестно	Оценка риска переломов перед трансплантацией с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция Проведение денситометрии каждые два года	Назначение препаратов кальция и витамина D	Отсутствуют
Гепарин	Ингибция остеобластов с угнетением формирования костной ткани Повышение резорбции костной ткани	Практически полное восстановление МПК	Отсутствуют	Отсутствуют	Назначение фондапаринукса
Варфарин	Снижение минерализации кости	Неизвестно	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют

ГКС обладают широким спектром опосредованных эффектов на кость [12]. Так, снижение минерализации костной ткани обусловлено их влиянием на уменьшение всасывания кальция [5], подавление гормона роста [13], изменение выработки половых гормонов [5, 14], работу паращитовидных желез [5, 15].

Таким образом, ГКС уменьшают костеобразование и увеличивают резорбцию кости, что приводит к потере костной ткани и ухудшению ее микроархитектуры.

ГКС также ассоциируются с потерей мышечной массы и силы, в результате чего увеличивается частота падений. Комбинированные эффекты на кости и мышцы объясняют повышение риска переломов на фоне применения

ГКС [16]. Необходимо отметить, что риск переломов при лечении ГКС повышается еще до того, как может быть зафиксировано снижение МПК [3].

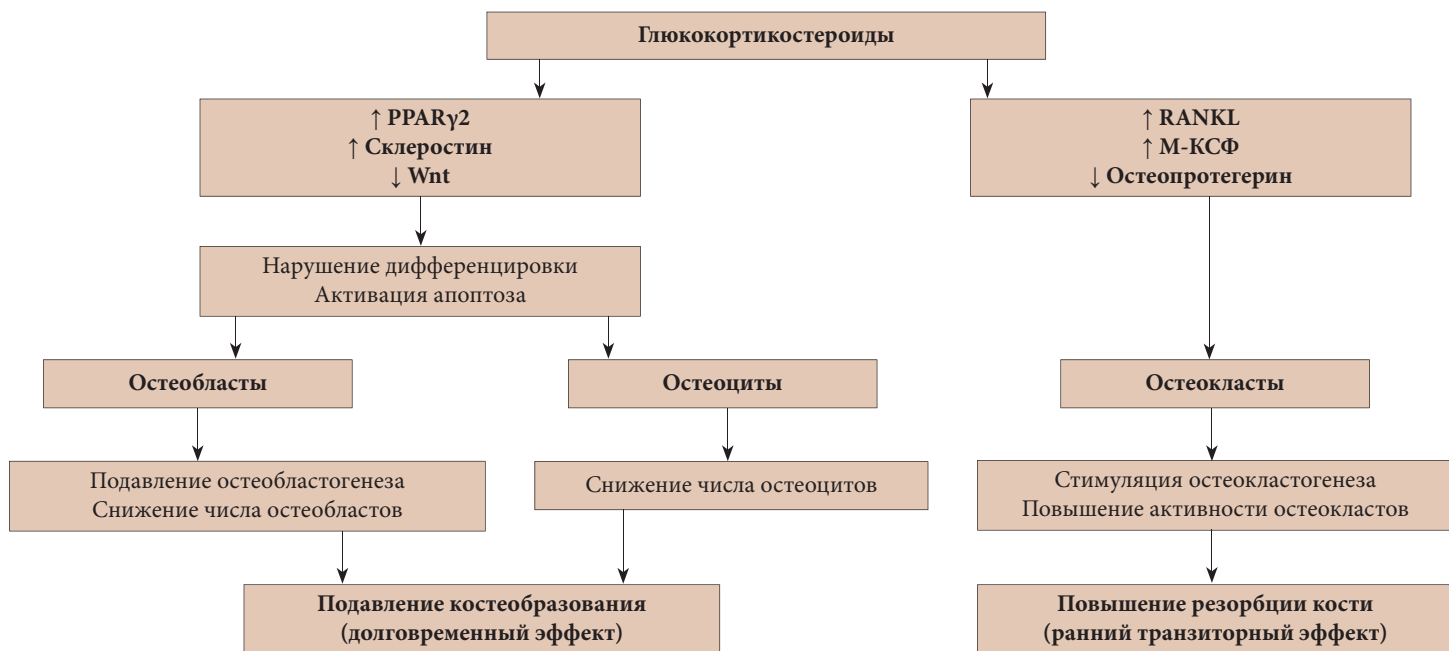
Даже небольшие дозы ГКС увеличивают риск переломов, причем суточная доза в этом отношении важнее, чем кумулятивная [3]. Так, глюкокортикостероиды в дозе 2,5 мг/сут в пересчете на преднизолон связаны с повышенным риском переломов позвоночника, более 7,5 мг – с пятикратным риском переломов позвоночника и бедра [17, 18]. Прием преднизолона 10 мг/сут более 90 дней приводит к 17-кратному увеличению риска переломов позвонков и семикратному – переломов шейки бедра [19].

Хотя все пациенты подвержены риску потери костной ткани, вызванной приемом ГКС, у женщин в постменопаузе и пожилых мужчин он значительно выше, особенно при дозе более чем 20 мг/сут [20].

К дополнительным факторам, которые повышают риск ГКС-индуцированных переломов, относят низкую массу тела, курение, переломы у родителей, употребление более трех доз алкогольных напитков в день и проведение внутривенной пульс-терапии ГКС [21, 22].

После прекращения терапии ГКС риск переломов постепенно снижается до базового уровня в течение одного-двух лет [6, 18].

Как было отмечено ранее, риск переломов увеличивается



Прямое влияние глюкокортикостероидов на кость

до того, как будут обнаружены изменения МПК, поэтому денситометрия (Dual Energy X-ray Absorptiometry – DEXA) имеет ограниченную прогностическую ценность при данной патологии [3], так же как шкала оценки риска переломов (Fracture Risk Assessment Tool – FRAX). Последний инструмент может привести к недооценке риска ГКС-индуцированных переломов, поскольку учитывается средняя доза препарата, а не индивидуальные или кумулятивные дозы. Несмотря на эти ограничения, денситометрия и FRAX остаются основными методами диагностики глюкокортикостероидного ОП и мониторинга состояния

костной ткани [8]. Измерение исходной МПК и/или анализ FRAX следует проводить до начала терапии ГКС. На исходном уровне и до принятия решения о предотвращении или лечении ГКС-индуцированной потери костной массы рекомендованы дополнительные исследования сывороточных уровней витамина D, кальция, биохимических показателей функции печени и почек [21, 23, 24]. ГКС-индуцированная потеря МПК может быть уменьшена с помощью минимизации дозы стероидов и назначения препаратов кальция и витамина D. Для лечения глюкокортикостероидного ОП, согласно национальным и международным рекоменда-

циям, применяются бисфосфонаты или терипаратид [8, 21, 23–26]. В Российской Федерации для лечения глюкокортикостероидного ОП зарегистрированы антирезорбтивные и костноанаболические препараты. К первым относятся бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота), ко вторым – терипаратид. В настоящее время получены доказательства высокого уровня в отношении влияния бисфосфонатов и терипаратида на разные проявления глюкокортикостероидного ОП (табл. 3) [26]. Бисфосфонаты, пероральные или внутривенные, эффективны в предотвращении снижения МПК, вызванного исполь-

Таблица 3. Препараты, рекомендованные для лечения глюкокортикостероидного остеопороза, и уровень рекомендаций в отношении их влияния на симптомы заболевания

Препарат	Повышение МПК (позвоночник)	Повышение МПК (бедро)	Предотвращение переломов позвонков	Предотвращение других переломов
Алендронат	A	A	B	НД
Ризедронат	A	A	A	НД
Золедроновая кислота	A	A	НД	НД
Терипаратид	A	A	A	НД

Примечание. А – рекомендация основана на результатах рандомизированных клинических исследований, В – рекомендация основана на результатах контролируемых исследований без рандомизации или наблюдательных исследований, НД – недостаточно данных.



зованием ГКС, поэтому входят в большинство рекомендаций по лечению [2, 23–26]. Тем не менее из-за особенностей патогенеза глюкокортикостероидного ОП возможность контроля патологии бисфосфонатами (подавляют резорбцию) может быть ограничена. В связи с этим особое внимание в последнее время направлено на антиостеопоротический препарат с анаболическим механизмом действия – терипаратид. Терипаратид (Форстео®, регистрационное удостоверение П N015927/01, компания «Эли Лилли Восток С.А.») представляет собой рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон и является активным фрагментом эндогенного человеческого паратгормона (ПТГ). Физиологическое действие ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани с помощью остеобластов. ПТГ опосредованно увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов почками. Биологическое действие ПТГ реализуется за счет связывания со специфическими ПТГ-рецепторами на поверхности клеток. Терипаратид связывается с теми же рецепторами и оказывает такое же действие на кости и почки, как и ПТГ.

Введение терипаратида способствует образованию новой костной ткани на трабекулярной и кортикальной (периостальной и/или эндостальной) поверхностях костей с преимущественной стимуляцией активности остеобластов по отношению к активности остеокластов. На фоне лечения терипаратидом МПК увеличивается на 5–10% (в том числе в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и бедренной кости). Минерализация происходит без признаков токсического воздействия на клетки костной ткани. Сформированная под влиянием терипаратида костная ткань имеет нормальное строение (без образования ретикулофиброзной ткани и фиброза костного мозга).

Применение терипаратида ассоциируется со снижением риска переломов, указанный эффект не зависит от возраста пациентов, исходного уровня костного метаболизма или величины МПК [27]. Комплексное влияние терипаратида на костную ткань обусловлено [28, 29]:

- повышением уровня инсулиноподобного фактора роста 1, что приводит к увеличению количества предшественников остеобластов и выживаемости остеобластов;
- активацией сигнального пути кальциевой киназы С, который стимулирует пролиферацию клеточной линии остеобластов;
- стимулированием сигнального пути Wnt, в результате чего повышается костеобразование;
- снижением синтеза склеростина, антагониста пути Wnt, что приводит к увеличению костеобразования;
- контролем репликации, дифференцировки и выживания предшественников остеобластов за счет влияния на экспрессию и высвобождение фактора роста фибробластов 2, интерлейкина 6, костного морфогенетического белка, трансформирующего фактора роста β ;
- активацией покоящихся клеток костной ткани;
- снижением апоптоза остеобластов.

Как следствие, на фоне терипаратида увеличиваются объем трабекулярной кости и механическая прочность костей (в моделях на животных).

Эффективность и безопасность терипаратида были доказаны у пациентов с глюкокортикостероидным ОП [29].

Больным, принимающим ГКС перорально, антиостеопоротические препараты назначаются как с целью профилактики развития, так и с целью лечения остеопороза. У пациентов с высоким риском переломов такая терапия должна начинаться одновремен-

но с назначением ГКС и быть длительной (три месяца и более) [30]. Необходимо отметить, что традиционно в качестве препаратов первой линии рассматриваются бисфосфонаты, терипаратид – только при невозможности их применения, особенно у женщин в пременопаузе, получающих ГКС более 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон [21, 25]. Однако получено достаточно доказательств превосходства терипаратида над бисфосфонатами у больных глюкокортикостероидным ОП. Так, в двойном слепом рандомизированном сравнительном контролируемом клиническом исследовании терипаратида 20 мкг/сут (подкожное введение) и алендроната 10 мг/сут (пероральный прием) у 428 пациентов с ОП, которые получали ГКС в дозе 5 мг/сут или более в течение как минимум трех месяцев [31], установлено, что через 18 месяцев МПК в поясничном отделе позвоночника значительно больше увеличилась у пациентов, получавших терипаратид, чем у пациентов, получавших алендронат, – 7,2 против 3,4% ($p < 0,001$). Наблюдалась также достоверная разница по частоте новых случаев переломов позвонков. Полученные данные свидетельствовали в пользу терипаратида – 0,6 против 6,1% ($p = 0,004$). Через 36 месяцев лечения в группе терипаратида зафиксировано увеличение МПК позвоночника и бедра, а также более низкая частота новых переломов позвонков по сравнению с группой алендроната – 1,7 против 7,7% ($p = 0,007$) [32, 33].

При сравнении эффективности терипаратида и ризедроната у мужчин, получавших ГКС перорально в течение трех месяцев, достоверное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника наблюдалось в группе терипаратида. Кроме того, терипаратид в большей степени улучшал прочность и жесткость костей [34].

Терипаратид продемонстрировал высокую эффективность не толь-



ко при глюкокортикостероидном ОП. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований по предотвращению переломов, у 1637 женщин при постменопаузальном ОП лечение терипаратидом по меньшей мере 18 месяцев ассоциировалось со значительным уменьшением риска переломов позвонков и внепозвоночных переломов. Так, на фоне такой терапии зафиксировано увеличение МПК позвоночника и бедра. Указанный эффект носил дозозависимый характер. Перелом позвонков отмечен у 4% пациентов группы терипаратида 20 мкг/сут, у 5% – группы терипаратида 40 мкг/сут и у 14% – группы плацебо. Таким образом, риск переломов снизился на 65 и 69% (по сравнению с плацебо). Внепозвоночные переломы имели место у 3% больных в группах терипаратида и у 6% – в группе плацебо. Их риск снизился на 53% в группе терипаратида 20 мкг/сут и на 54% в группе терипаратида 40 мкг/сут (по сравнению с плацебо) [35].

Полученные данные могут служить обоснованием использования терипаратида в качестве препарата первой линии у ряда пациентов, особенно при наличии высокого риска перелома позвонков [4].

Необходимо отметить, что анаболическая терапия ОП начинает занимать все большее место в клинической практике [36]. Так, согласно российскому консенсусу, терипаратид является препаратом первого выбора для лечения глюкокортикостероидного ОП у мужчин и женщин с высоким риском переломов (низкоэнергетические переломы в анамнезе или по FRAX). Терипаратид также может быть назначен при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК), непереносимости других препаратов для лечения остеопороза или наличия противопоказаний для их назначения [30].

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике остеопороза указано, что ввиду анаболического эффекта терипаратид следует использовать у пациентов с тяжелым остеопорозом, с уже имеющимися переломами тел позвонков в анамнезе, у лиц с крайне высоким риском низкотравматических переломов, с неэффективностью предшествующей терапии, а также непереносимостью альтернативного лечения. У пациентов с впервые диагностированным тяжелым остеопорозом лечение предпочтительно начинать с анаболических препаратов (терипаратида) с переходом в дальнейшем на антирезорбтивные препараты [37].

Еще один важный вопрос: возможно ли в случае тяжелого течения ОП комбинировать терипаратид с бисфосфонатами? Результаты ряда исследований не продемонстрировали дополнительных преимуществ такой комбинации [38, 39]. Однако в одном из исследований однократное введение золедроновой кислоты с ежедневными инъекциями терипаратида способствовало достоверно более выраженному повышению МПК позвоночника и бедра по сравнению с монотерапией каждым из препаратов в отдельности [40].

Недавно опубликованный метаанализ десяти исследований с участием 1042 пациентов показал, что комбинированная терапия превосходит монотерапию в отношении увеличения МПК в поясничном отделе позвоночника и бедре, а также в отношении снижения риска переломов. В то же время ряд методических аспектов оценки качества данных свидетельствует о необходимости дальнейшего накопления информации для формулирования окончательных выводов [41].

В настоящее время изучается роль терипаратида в лечении пациентов с переломами. Установлено, что ПТГ усиливает

заживление переломов [42–45]. Однако результаты немногочисленных рандомизированных клинических исследований противоречивы. Так, в рандомизированном контролируемом пилотном исследовании у 12 женщин в пременопаузе со стрессовыми переломами нижних конечностей терипаратид против плацебо в течение восьми недель продемонстрировал значительный анаболический эффект. Кроме того, терипаратид в отличие от плацебо ассоциировался с большей частотой случаев заживления переломов – 83,3 против 57,1%, однако разница не была статистически значимой [46].

Перспективное рандомизированное двойное слепое исследование с участием 102 женщин в постменопаузе, прошедших консервативное лечение по поводу дистальных переломов лучевой кости, показало, что введение терипаратида 20 мкг/сут по сравнению с применением плацебо сокращало срок заживления переломов – 7,4 и 9,1 недели соответственно. В то же время существенной разницы в отношении указанного показателя между терипаратидом в дозе 40 мкг/сут и плацебо не отмечено [47].

Таким образом, ГКС-индуцированный остеопороз представляет собой важную медицинскую проблему и требует специфических подходов к лечению.

На сегодняшний день имеется достаточно теоретических обоснований и клинических данных для того, чтобы рассматривать антиостеопоротический препарат анаболического действия терипаратид в качестве препарата первой линии при тяжелом глюкокортикостероидном ОП. У этой категории пациентов терипаратид превосходит по эффективности бисфосфонаты.

Предметом дальнейших исследований должна быть оценка возможности применения терипаратида в комбинации с бисфосфонатами, а также его способность заживлять состоявшиеся переломы. ☺

СЛЕДУЮЩИЙ ШАГ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА – НОВАЯ КОСТЬ


ФОРСТЕО®
терипаратид (ДНК-рекомбинантный)



- Формирует новую костную ткань¹
- Увеличивает массу и прочность костной ткани²
- Значительно снижает риск переломов^{3,4}



Показания к применению:

- Лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде
- Лечение первичного остеопороза или остеопороза, обусловленного гипогонадизмом, у мужчин
- Лечение у мужчин и женщин остеопороза с повышенным риском переломов, обусловленного длительной системной терапией глюкокортикостероидами

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФОРСТЕО®

Регистрационный номер: П N015927/01 от 12.05.2011. **Торговое название препарата:** ФОРСТЕО®. **МНН:** терипаратид. **Фармакотерапевтическая группа:** паратиреоидного гормона аналог. Форстео® (рекомбинантный человеческий ПТГ (1-34)) является активным фрагментом эндогенного человеческого ПТГ. Физиологическое действие ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. **Показания к применению:** лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, лечение первичного остеопороза или остеопороза, обусловленного гипогонадизмом, у мужчин, лечение у мужчин и женщин остеопороза с повышенным риском переломов, обусловленного длительной системной терапией глюкокортикостероидами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к терипаратиду или вспомогательным веществам препарата, предшествующая гиперкальциемия, тяжелая почечная недостаточность, метаболические заболевания костей (включая гиперпаратиреоз и болезнь Педжета), за исключением первичного остеопороза и остеопороза, обусловленного длительной системной терапией глюкокортикостероидами, повышение активности щелочной фосфатазы неясного генеза, предшествующая лучевая терапия костей скелета, метастазы в кости или опухоли костей в анамнезе, беременность и лактация, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендованная доза терипаратида составляет 20 мкг, вводится 1 раз в день подкожно в область бедра или живота. Максимальная продолжительность лечения терипаратидом составляет 24 месяца. Терипаратид не должен применяться у детей или подростков. **Побочное действие:** к числу наиболее частых побочных эффектов (≥ 10%) относятся боли в конечностях. Частыми побочными эффектами (от 1 до 10%) являются головокружение, головная боль, тошнота, рвота, ощущение сердцебиения, понижение артериального давления, одышка, мышечные судороги, чувство усталости, астения, легкие и преходящие явления в месте инъекции, такие как боль, припухлость, эритема, зуд, образование синяков и незначительное кровотечение в месте инъекции, повышенное потоотделение, анемия, гиперхолестеринемия, депрессия. **Передозировка:** передозировка может проявляться гиперкальциемией и развитием ортостатического коллапса. Также возможны тошнота, рвота, головокружение, головная боль. **С осторожностью:** у пациентов в стадии обострения мочекаменной болезни или недавно ее перенесших, из-за возможного ухудшения состояния (следует контролировать экскрецию кальция с мочой), у пациентов с умеренными нарушениями функции почек; гиповитаминоз D, клинически значимая гипокальциемия. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 250 мкг/мл в шприц-ручке по 2,4 мл. **Срок годности:** 2 года. Отпускается по рецепту. **Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.**⁵ **Название и адрес производителя:** «Лилли Франс», Франция, 2 Rue du Colonel Lilly, 67640 Фегершайм, Франция, «Lilly France», 2 Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France. Представительство в России. Адрес для предъявления претензий: ООО «Лилли Фарма», 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 495 258-50-01, факс +7 495 258-50-05.

* Снижение относительного риска переломов

1. Jiang Y, et al. J Bone Miner Res. 2003;18(11):1932-1941. 2. Graefl C et al JBMR 2009; 24(10): 1672-1680. 3. Prevrtal S et al Curr Med Res Opin 2009; 25(4):921-928.

4. Neer R et al N Engl J Med 2001; 344 (19): 1434-1441. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Форстео®





Литература

1. *Торопцова Н.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И.* Проблема остеопороза в современном мире // РМЖ. 2005. № 24. С. 1582–1586.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза. М., 2014 // rheumatolog.ru/media/filer_public/d6/e1/d6e1681b-3749-469a-91fc-9608b4d69f94/osteoporoz.pdf.
3. *Panday K., Gona A., Humphrey M.B.* Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2014. Vol. 6. № 5. P. 185–202.
4. *Compston J.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update // Endocrine. 2018. Vol. 61. № 1. P. 7–16.
5. *Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy // Osteoporos. Int. 2007. Vol. 18. № 10. P. 1319–1328.
6. *Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L. et al.* Use of oral corticosteroids and risk of fractures // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. № 6. P. 933–1000.
7. *Steinbuch M., Youket T., Cohen S.* Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture // Osteoporos. Int. 2004. Vol. 15. № 4. P. 323–328.
8. *Торопцова Н.В.* Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 4. С. 423–429.
9. *Johnell O., de Laet C., Johansson H. et al.* Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD // Osteoporos. Int. 2002. Vol. 13. Suppl. 1. P. S14.
10. *Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L. et al.* Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses // Rheumatology (Oxf.). 2000. Vol. 39. № 12. P. 1383–1389.
11. *Martin T.J., Sims N.A., Ng K.W.* Regulatory pathways revealing new approaches to the development of anabolic drugs for osteoporosis // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 8. P. 1125–1138.
12. *Henneicke H., Gasparini S.J., Brennan-Speranza T.C. et al.* Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications // Trends Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 25. № 4. P. 197–211.
13. *Mazziotti G., Giustina A.* Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion // Nat. Rev. Endocrinol. 2013. Vol. 9. № 5. P. 265–276.
14. *Van Staa T.P.* The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis // Calcif. Tissue Int. 2006. Vol. 79. № 3. P. 129–137.
15. *Bonadonna S., Burattin A., Nuzzo M. et al.* Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 152. № 2. P. 199–205.
16. *Sato A.Y., Peacock M., Bellido T.* Glucocorticoid excess in bone and muscle // Clin. Rev. Bone Miner. Metab. 2018. Vol. 16. № 1. P. 33–47.
17. *Van Staa T.P., Leufkens H., Abenhaim L. et al.* Use of oral corticosteroids in the United Kingdom // Quarterly J. Med. 2000. Vol. 93. P. 105–111.
18. *Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L.* Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures // Calcif. Tissue Int. 2008. Vol. 82. № 4. P. 249–257.
19. *Steinbuch M., Youket T., Cohen S.* Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture // Osteoporos. Int. 2004. Vol. 15. № 4. P. 323–328.
20. *Tatsuno I., Sugiyama T., Suzuki S. et al.* Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 5. P. 1671–1677.
21. *Grossman J., Gordon R., Ranganath V. et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2010. Vol. 62. № 11. P. 1515–1526.
22. *Weinstein R.* Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2012. Vol. 41. № 3. P. 595–611.
23. *Hoes J., Jacobs J., Boers M. et al.* EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. № 12. P. 1560–1567.
24. *Lekamwasam S., Adachi J., Agnusdei D. et al.* A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 9. P. 2257–2276.
25. *Buckley L., Guyatt G., Fink H.A. et al.* 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2017. Vol. 69. № 8. P. 1095–1110.
26. *Compston J., Cooper A., Cooper C. et al.* UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis // Arch. Osteoporos. 2017. Vol. 12. № 1. P. 43.
27. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Форстео // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0ee96d4d-35cd-482d-94ad-49224cfaba10&t.
28. *Yao W., Cheng Z., Pham A. et al.* Glucocorticoid-induced bone loss in mice can be reversed by the actions of parathyroid hormone and risedronate on different pathways for bone formation and mineralization // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 58. № 11. P. 3485–3497.
29. *Dore R.K.* Long-term safety, efficacy, and patient acceptability of teriparatide in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // Patient Prefer Adherence. 2013. Vol. 20. № 7. P. 435–446.
30. *Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М.* Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше» // Остеопороз и остеопатии. 2014. № 3. С. 34–37.



31. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 20. P. 2028–2039.
32. Saag K.G., Zanchetta J.R., Devogelaer J.P. et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60. № 11. P. 3346–3355.
33. Saag K.G., Agnusdei D., Hans D. et al. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide // Arthritis Rheum. 2016. Vol. 68. № 9. P. 2122–2128.
34. Guer C.C., Marin F., Ringe J.D. et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial // J. Bone Miner. Res. 2013. Vol. 28. № 6. P. 1355–1368.
35. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. № 19. P. 1434–1441.
36. Haas A.V., LeBoff M.S. Osteoanabolic agents for osteoporosis // J. Endocr. Soc. 2018. Vol. 2. № 8. P. 922–932.
37. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63. № 6. P. 392–426.
38. Black D.M., Greenspan S.L., Ensrud K.E. et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 13. P. 1207–1215.
39. Finkelstein J.S., Hayes A., Hunzelman J.L. et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 13. P. 1216–1226.
40. Cosman F., Eriksen E.F., Recknor C. et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1–34)] in postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26. № 3. P. 503–511.
41. Lou S., Wang L., Wang Y. et al. Combination therapy of anabolic and nonbisphosphonates antiresorptive agents for the treatment of osteoporosis: a meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96. № 52. P. e9534.
42. Andreassen T.T., Ejersted C., Oxlund H. Intermittent parathyroid hormone (1–34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures // J. Bone Miner. Res. 1999. Vol. 14. № 6. P. 960–968.
43. Holzer G., Majeska R.J., Lundy M.W. et al. Parathyroid hormone enhances fracture healing. A preliminary report // Clin. Orthop. Relat. Res. 1999. Vol. 366. P. 258–263.
44. Andreassen T.T., Willick G.E., Morley P., Whitfield J.F. Treatment with parathyroid hormone hPTH(1–34), hPTH(1–31), and monocyclic hPTH(1–31) enhances fracture strength and callus amount after withdrawal fracture strength and callus mechanical quality continue to increase // Calcif. Tissue Int. 2004. Vol. 74. № 4. P. 351–356.
45. Komatsubara S., Mori S., Mashiba T. et al. Human parathyroid hormone (1–34) accelerates the fracture healing process of woven to lamellar bone replacement and new cortical shell formation in rat femora // Bone. 2005. Vol. 36. № 4. P. 678–687.
46. Almirol E.A., Chi L.Y., Khurana B. et al. Short-term effects of teriparatide versus placebo on bone biomarkers, structure, and fracture healing in women with lower-extremity stress fractures: a pilot study // J. Clin. Transl. Endocrinol. 2016. Vol. 5. P. 7–14.
47. Aspenberg P., Genant H.K., Johansson T. et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 2. P. 404–414.

Glucocorticosteroid Osteoporosis: Contemporary Approaches to Therapy

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry Evgenyevich Karateev, dekar@inbox.ru

Glucocorticosteroid osteoporosis is the most common and severe form of secondary osteoporosis. It is an iatrogenic disease that develops as a result of receiving corticosteroids at various pathologies. The peculiarity of this osteoporosis is the predominance of bone resorption over bone formation. The increase in bone resorption is early and temporary. It was found that even small doses of glucocorticosteroids are associated with an increased risk of fractures.

Due to the peculiarities of the pathogenesis of glucocorticosteroid osteoporosis in recent years, more and more attention is drawn to the antiosteoporotic drug with an anabolic mechanism of action named teriparatide. The drug is a recombinant human parathyroid hormone. Teriparatide has the complex effect on bone tissue. Its advantages over biphosphonates (alendronate, risedronate) in this population were demonstrated in a number of studies. Therefore, teriparatide can be considered as a first-line drug in severe glucocorticosteroid osteoporosis.

Key words: glucocorticosteroid osteoporosis, bone resorption, bone remodeling, fracture, teriparatide



Медикаментозная терапия болевого синдрома у больных артритом

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Рассматриваются современные возможности медикаментозного лечения боли у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. Особое внимание уделено месту нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности мелоксикама, в арсенале ревматологов, терапевтов, семейных врачей и врачей других специальностей при ведении таких больных. Обоснована концепция золотой середины в отношении данного препарата. Приведены принципы медикаментозной терапии нейропатической боли при патологии суставов.

Ключевые слова: боль, ревматоидный артрит, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, Артрозан, габапентин, Конваллис, витаминные комплексы, Комбилипен

Введение

Хроническая боль является одним из основных проявлений артритов – остеоартрита, или остеоартроза (ОА), и ревматоидного артрита (РА). Общепринятым критерием хронической боли является ее сохранение в течение как минимум трех месяцев. Однако у значительной части пациентов с ОА и РА хронический болевой синдром подходит под определение тяжелого (high impact). Под таковым понимается постоянная боль с существенным ограничением возможности профессиональной деятельности, социальной активности и самообслуживания в течение шести месяцев и более [1].

Хроническая боль представляет собой сложное и многофакторное явление [2]. Для артритов наиболее типична хроническая скелетно-мышечная боль [3], относящаяся к ноцицептивному

типу боли (возникает вследствие возбуждения периферических болевых рецепторов при повреждении/воспалении пораженной ткани). Однако у значительного числа пациентов развивается нейропатическая боль, связанная с поражением соматосенсорной нервной системы [4].

Лечение ноцицептивной боли

Ревматоидный артрит

Боль – один из наиболее сложных симптомов у пациентов с РА. Боль при РА традиционно считалась следствием воспаления в суставах. Однако результаты последних исследований свидетельствуют, что в ее развитии задействовано несколько механизмов. Подтверждением тому служат следующие факты. Боль может начаться еще до появления симптомов РА, степень ее выраженности часто не коррелирует со степенью воспаления или фар-

макологического подавления активности болезни [5]. Причины возникновения боли могут различаться на разных стадиях (ранняя или поздняя) РА, зависеть от наличия обострений, а также от индивидуальных особенностей пациентов. Боль может сохраняться даже в отсутствие обострений [6, 7]. Она может усиливаться при нарастании повреждений суставов, вторичных по отношению к воспалительному процессу. Более того, распространенность хронических невоспалительных болевых синдромов, таких как фибромиалгия, среди пациентов с РА выше, чем в популяции [8, 9]. Согласно результатам международного исследования QUEST-RA (7028 больных РА, 83 центра в 30 странах, включая Россию) [10], боль – самая важная детерминанта общей оценки состояния пациентом. По данным норвежских исследователей, у 30% пациентов с РА, взятых под наблюдение на ранних стадиях заболевания, в течение десяти лет, несмотря на активное противовоспалительное и иммуносупрессивное лечение, выраженность боли оставалась достаточно высокой (> 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) [11]. Как уже упоминалось выше, механизм возникновения боли при артритах преимущественно локальный (ноцицептивный). Многие медиаторы воспаления (брадикинин, гистамин, аденозинтрифосфат, нейротрофины и цитокины), а также поврежденные молекулярные структуры активируют сенсорные нейроны



для генерирования потенциалов действия и/или усиливают возбудимость нейронов и сенсорную трансдукцию через нейронные рецепторы. Это приводит к появлению болевых ощущений и гипералгезии. Вклад цитокинов в инициирование боли подтверждается тем, что она ослабевает при нейтрализации цитокинов или блокировании рецепторов цитокинов в месте воспаления [12].

Установлено, что воспаленная синовиальная оболочка генерирует медиаторы, такие как простагландины, брадикинин и провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, фактор роста нервов бета). Они sensibiliziruyut периферические нервы и таким образом способствуют возникновению и поддержанию боли [13–16]. Необходимо отметить, что помимо синовиальной оболочки сенсорные нервы локализованы в области капсулы сустава, связок, внешних областей менисков, субхондральной кости, сухожильных оболочек и мышц [13]. Они также могут стать источником болевых импульсов.

При лечении многих состояний, сопровождающихся болью, включая ревматические заболевания, широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), поскольку они обладают жаропонижающим, противовоспалительным и обезболивающим эффектами [17]. В отличие от базисных противовоспалительных препаратов НПВП оказывают анальгетический эффект, их лечебное действие развивается быстро. Именно поэтому препараты данной группы являются основой симптоматической (обезболивающей) терапии РА. Так, это основная группа средств для контроля болевого синдрома при РА в России [18] и США [19].

Подавляющее большинство НПВП не различаются по эффективности [20]. В то же время установлено, что НПВП могут отличаться профилями безопас-

ности в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, почек и печени [21].

Основные фармакологические эффекты НПВП связаны с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) 2 [22]. Данный фермент ответственен за выработку медиаторов воспаления – простагландинов. Активация ЦОГ-2 приводит к развитию болевого синдрома, включая центральные механизмы передачи болевого импульса, воспалительной реакции, неоангиогенеза и т.д. [23]. Другая изоформа фермента – ЦОГ-1 играет важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза, в том числе защитного потенциала слизистой оболочки ЖКТ, почечного кровотока, процесса агрегации тромбоцитов. Применение НПВП связано с закономерным риском развития нежелательных реакций – эрозивно-язвенным поражением ЖКТ, кровотечением, нарушением функции почек, дестабилизацией артериального давления, тромботическими осложнениями. В зависимости от способности НПВП в большей или меньшей концентрации ингибировать активность ЦОГ-2 или ЦОГ-1 их подразделяют на разные группы. Ингибирование преимущественно ЦОГ-1 характерно для ацетилсалициловой кислоты. Так, для подавления ЦОГ-1 требуется значительно меньшая концентрация ацетилсалициловой кислоты, чем для подавления ЦОГ-2. Поэтому для реализации антиагрегантного действия требуется доза в десятки раз меньшая, чем для реализации противовоспалительного. Большинство НПВП относятся к неселективным ЦОГ-ингибиторам. Они способны тормозить активность обеих изоформ в близких концентрациях (ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам, диклофенак и др.). Применение неселективных НПВП связано с достаточно высоким риском развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ [24].

Внутри данной группы нередко выделяют умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2, для которых концентрации, требующиеся для подавления активности этой изоформы, многократно ниже концентраций, требующихся для ингибирования ЦОГ-1 [25]. К этой группе относятся мелоксикам (препарат Артрозан®), нимесулид и этодолак. Более селективными в отношении ЦОГ-2 являются препараты из группы коксибов – целекоксиб и эторикоксиб [26]. Применение селективных и умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 ассоциировано с достоверно меньшим риском развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ.

В связи с высокой селективностью коксибов в отношении ЦОГ-2 изначально возникли опасения повышения риска сердечно-сосудистых осложнений. Действительно, подавление ЦОГ-2 (без влияния на ЦОГ-1) может приводить к дисбалансу синтеза тромбосана А2 и простаглицлина и, следовательно, повышать риск тромбоза сосудов. У пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью это чревато увеличением риска развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта [27, 28].

Результаты метаанализов также подтверждают повышение сердечно-сосудистого риска на фоне лечения коксибами [29]. Кроме того, в 2004–2005 гг. с фармацевтического рынка были отозваны рофекоксиб и вальдекоксиб – преимущественно по причине развития сердечно-сосудистых катастроф [30, 31]. В дальнейшем было показано, что и другие НПВП в той или иной степени могут увеличивать сердечно-сосудистые риски [32–36].

Хорошим соотношением гастроинтестинальной и сердечно-сосудистой безопасности обладает препарат мелоксикам – один из первых ЦОГ-2-селективных НПВП.

Мелоксикам – нестероидный противовоспалительный препарат из группы оксикамов.



Таблица 1. Сравнительная характеристика основных групп НПВП, применяемых при ревматоидном артрите

Критерий	Неселективные ингибиторы ЦОГ (ибупрофен, индометацин и др.)	Умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, этодолак и др.)	Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (рофекоксиб, эторикоксиб и др.)
Соотношение концентраций, необходимых для ингибирования ЦОГ-2/ЦОГ-1	1:1-3	1:5-30	1:30-400
Эффективность контроля боли	++	++	++
Возможность в/м введения, переносимость	+	+	-
Риск осложнений со стороны ЖКТ	++	+/-	+/-
Риск гиперволемических сердечно-сосудистых осложнений (отеки, повышение артериального давления и др.)	+	+/-	+
Риск тромботических сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и др.)	+/-	+/-	+
Риск взаимодействия с метотрексатом	+	-	+

Период его полувыведения составляет около 20 часов. Как следствие, возможность применения один раз в день. Ни умеренная почечная, ни печеночная недостаточность существенно не изменяют фармакокинетику мелоксикама.

Кроме того, пациентам пожилого возраста не требуется корректировки дозы препарата [37].

Мелоксикам наряду с нимесулидом относится к умеренно селективным ингибиторам ЦОГ-2. Соотношение концентраций препарата, необходимых для подавления активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, для него составляет от 2,0 до 6,1, при измерении разными методами [38–40].

Широкое применение мелоксикама началось с 1995 г. К клиническим характеристикам мелоксикама (препарата Артрозан®) относится выраженная анальгетическая и противовоспалительная активность.

Препарат был апробирован при РА. Уже к началу 2000-х гг. на основании результатов метаанализов рандомизированных клинических исследований стало очевидным, что мелоксикам не уступает по эффективности неселективным НПВП при значимо лучшем профиле безопасности [41, 42]. Так, согласно результа-

там рандомизированного клинического исследования, включавшего 894 больных РА в фазе обострения [43], мелоксикам в разных дозах (до 22,5 мг/сут) продемонстрировал достаточную безопасность при эффективности, сопоставимой с диклофенаком в дозе 150 мг/сут.

Необходимо отметить, что мелоксикам имеет один из наиболее благоприятных профилей безопасности. Кроме того, он относится к наиболее экономически приемлемым препаратам [44, 45]. Еще одним преимуществом мелоксикама является наличие разных лекарственных форм, в том числе инъекционной (для внутримышечного введения).

Локальная и общая переносимость мелоксикама и пироксикама при в/м введении сравнивалась в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании [46] у пациентов с РА (n = 95) или ОА (n = 116). Препараты вводили в течение семи дней. Локальная переносимость мелоксикама была значительно лучше, чем таковая пироксикама. Речь, в частности, идет о таких показателях, как покраснение после первой инъекции (p = 0,03) и глобальная оценка после первой и конечной инъекций (p < 0,05). На фоне терапии мелоксикамом

в отличие от применения пироксикама повышения уровня креатинфосфокиназы (маркера повреждения мышечного волокна) не наблюдалось (p = 0,0001). В целом переносимость обоих типов лечения была хорошей. Преимущества мелоксикама отмечались в отношении глобальной оценки эффективности терапии при РА (p < 0,05) и общей интенсивности боли при ОА (p = 0,02).

Еще один важный аспект при выборе НПВП – учет возможных лекарственных взаимодействий. В первую очередь это касается метотрексата, поскольку НПВП теоретически могут задерживать его выведение. Установлено, что мелоксикам не влиял на фармакокинетику метотрексата [47].

Кроме того, мелоксикам не повышал риск скрытой гепато- и нефротоксичности при совместном применении с метотрексатом [48]. В то же время, согласно результатам Кокрановского метаанализа, существуют определенные риски в отношении сочетанного применения метотрексата, целекоксиба и эторикоксиба, особенно – противовоспалительных доз ацетилсалициловой кислоты [49]. Так, для эторикоксиба при одновременном приеме с метотрексатом зафиксировано



развитие тяжелого токсико-аллергического осложнения (синдрома Стивенса – Джонсона) [50]. Получены данные о неблагоприятном лекарственном взаимодействии метотрексата и неселективных НПВП (кетопрофена, индометацина, напроксена, диклофенака, ибупрофена) [51, 52]. Перечисленные выше НПВП конкурируют или ингибируют (в частности, эторикокиб) транспортер органических анионов (hOAT3), что замедляет выведение метотрексата и, следовательно, приводит к повышению риска токсичности [51].

В таблице 1 суммируются приведенные выше факты [28, 53].

Остеоартрит

Широкая распространенность боли в гериатрической популяции [54] вносит существенный вклад в общетерапевтическую проблему хронической боли. Долгосрочная анальгезия у пожилых пациентов представляет сложный и недостаточно изу-

ченный вопрос. Лица пожилого возраста часто не включаются в рандомизированные клинические исследования, поэтому в литературе имеются ограниченные данные в отношении этой популяции. Кроме того, у таких больных нередко отмечается несколько сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые. Как следствие, увеличивается риск лекарственных взаимодействий и ограничивается диапазон терапевтических опций [54]. Это прежде всего касается НПВП. Необходимо отметить, что наряду с простыми анальгетиками (парацетамолом) НПВП наиболее часто назначаются при ОА [55, 56].

Показания для применения НПВП при ОА согласно рекомендациям разных медицинских сообществ представлены в табл. 2 [55, 57–64]. Так, НПВП системно следует использовать в качестве препаратов второй линии при недостаточной эффективности простых анальге-

тиков (парацетамола) или местно (гели, мази, пластыри). Однако в реальной практике [65] в связи с ограниченными возможностями контроля болевого синдрома с помощью парацетамола НПВП зачастую назначают в качестве терапии первой линии.

Еще один немаловажный вопрос, связанный с НПВП, – использование без учета относительных противопоказаний [66]. Поэтому нередко их применение ассоциируется с существенными проблемами безопасности.

При назначении НПВП необходимо минимизировать риск развития побочных реакций, особенно у пожилых пациентов. В связи с этим возрастает интерес к применению при ОА мелоксикама – одного из первых представителей умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2. Мелоксикам подтвердил высокую эффективность при ОА, в том числе в низких дозах [67].

В исследованиях при ОА [41, 68–70] мелоксикам 7,5 и 15,0 мг/сут

Таблица 2. Рекомендации по применению НПВП при остеоартрите

Разработчик рекомендаций	Локализация ОА	Особенности системного применения
EULAR, 2003 [53]	Коленный сустав	Возможно рассмотреть назначение у больных, не отвечающих на терапию парацетамолом
EULAR, 2005 [54]	Тазобедренный сустав	Возможно рассмотреть назначение у больных, не отвечающих на лечение парацетамолом
ACR, 2012 [50]	Разные локализации	НПВП условно рекомендованы для первой линии терапии; строго рекомендованы для пациентов с ОА коленного сустава, не отвечающих на терапию парацетамолом
OARSI, 2014 [55]	Коленный сустав	НПВП подходят для лиц без серьезных коморбидностей, с уверенностью не могут быть рекомендованы при наличии умеренных рисков развития коморбидных состояний
NICE, 2014 [56]	Разные локализации	НПВП используют при неэффективности парацетамола и/или НПВП для местного применения (гели, мази, пластыри), или в сочетании с парацетамолом, или НПВП для местного применения в случае, когда не достигается удовлетворительного купирования боли
ESCEO, 2016 [57]	Коленный сустав	НПВП рекомендованы при недостаточной эффективности парацетамола или SYSADOA и/или НПВП для местного применения
EULAR, 2018 [58]	Кисть	Возможно рассмотреть назначение у больных, не отвечающих на терапию НПВП для местного применения и/или парацетамолом
Ассоциация ревматологов России, 2013 [59]	Разные локализации	НПВП применяют в случае неэффективности парацетамола, а также при наличии признаков воспаления. При сильной боли в суставах лечение следует начинать сразу с НПВП
Российское научное медицинское общество терапевтов, 2016 [60]	Разные локализации	НПВП применяют при неэффективности парацетамола

Примечание. EULAR – European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига), ACR – American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов), OARSI – Osteoarthritis Research Society International (Международное общество по изучению остеоартроза), ESCEO – European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза), NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Национальный институт по вопросам здравоохранения и совершенствования медицинской помощи), SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (медленнодействующие препараты для лечения ОА).



продемонстрировал эффективность, безопасность и хорошую переносимость. Было отмечено его преимущество перед плацебо, по всем первичным и вторичным точкам он был сопоставим с диклофенаком 100 мг/сут, пироксикамом 20 мг/сут и напроксеном 750–1000 мг/сут. При этом частота нежелательных реакций со стороны ЖКТ на фоне его применения была ниже, чем при использовании диклофенака.

По сравнению с традиционными НПВП мелоксикам реже вызывал диспепсию. Кроме того, он ассоциировался с меньшей частотой отмены лечения из-за осложнений со стороны ЖКТ [71].

Хорошая переносимость мелоксикама подтверждается результатами сетевого метаанализа 36 рандомизированных клинических исследований (n = 112 351). Его авторы сравнивали частоту осложнений со стороны ЖКТ при использовании коксибов и умеренно селективных НПВП – мелоксикама, набуметона и этодолака. В целом риск серьезных осложнений при лечении мелоксикамом был ниже, чем при применении неселективных НПВП [37, 72, 73].

Субъективная оценка переносимости НПВП существенно влияет на качество жизни и нередко становится причиной прерывания терапии, особенно у пациентов пожилого возраста. В реальной практике мелоксикам наряду с другими ингибиторами ЦОГ-2 продемонстрировал несомненное преимущество в этом отношении над большинством неселективных НПВП [74, 75]. Так, в немецком наблюдательном исследовании 13 307 пациентов получали мелоксикам 7,5–15,0 мг/сут [76]. Показаниями к применению НПВП были ОА (61%), ревматоидный артрит (24%), анкилозирующий спондилоартрит (1,6%) и другие ревматические патологии (28%). У значительной части пациентов имел место высокий риск развития нежелательных реакций: у 12% – в анамнезе перфорация, изъязвления и кро-

вотечения в ЖКТ, у 24% – как минимум одно сопутствующее сердечно-сосудистое нарушение и у 26% – антигипертензивная терапия. До мелоксикама многие (58%) больные принимали НПВП. У 43% из них предшествующая терапия оказалась недостаточно эффективной, у 21% – возникли нежелательные реакции на фоне НПВП. У 85 и 94% больных соответственно эффективность и переносимость терапии мелоксикамом были оценены как хорошие или очень хорошие. Качество жизни и функционирование в повседневной жизни улучшились у 64 и 84% пациентов. Только 0,8% больных сообщили о побочных реакциях со стороны ЖКТ: четыре случая изъязвления желудка, один – серьезная перфорированная язва желудка и еще один – серьезное осложнение со стороны тонкой кишки после неправильного использования или передозировки мелоксикама. Таким образом, несмотря на наличие у пациентов высокого риска развития побочных эффектов, безопасность лечения была хорошей.

Безопасность мелоксикама в отношении сердечно-сосудистой системы также подтверждена в достаточной степени. Результаты обширного популяционного исследования, проведенного в Финляндии (33 309 эпизодов острого инфаркта миокарда, контроль составили 138 949 лиц без данной патологии), свидетельствовали, что риск сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема мелоксикама был не выше, чем при использовании нимесулида, набуметона и этодолака, коксибов и неселективных НПВП [77]. Прямое и косвенное сравнение с коксибами продемонстрировало определенное преимущество мелоксикама. Согласно результатам метаанализа, включавшего большое количество рандомизированных клинических исследований [44], умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, этодолак) достоверно превосходили несе-

лექтивные НПВП (диклофенак, пироксикам и др.) по частоте развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ при аналогичной эффективности и отсутствии повышения риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (рофекоксиб, целекоксиб, эторикоксиб) также были достоверно более безопасными, чем неселективные НПВП, в отношении ЖКТ, однако ассоциировались с повышением риска инфаркта миокарда.

Сравнительное исследование в реальной практике показало более низкую частоту гастроинтестинальных и более высокую частоту тромбоэмболических осложнений на фоне лечения рофекоксибом по сравнению с терапией мелоксикамом [78, 79].

Мелоксикам также характеризуется минимальной гепатотоксичностью [80]. В рандомизированных клинических исследованиях мелоксикам, целекоксиб и эторикоксиб существенно реже вызывали повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы, чем неселективные НПВП [81, 82].

По результатам анализа базы данных U.S. Drug Induced Liver Injury Network, которая представляет собой перспективный реестр тяжелой идиосинкразической лекарственной гепатотоксичности [83], из 1322 случаев лекарственной гепатотоксичности только 30 были ассоциированы с НПВП, в большинстве (53%) из них – с диклофенаком. В отношении мелоксикама зафиксировано только три случая вероятной гепатотоксичности по типу холестаза с благоприятным исходом.

В недавно опубликованном метаанализе [84] ни в одном из 18 отобранных исследований не сообщалось о гепатотоксичности мелоксикама. В восьми исследованиях указывалось на гепатотоксичность трех НПВП: целекоксиба, эторикоксиба и диклофенака. Результаты российских исследований подтверждают данные



международных наблюдений. В многоцентровом исследовании ПРИНЦИПИ, результаты которого были опубликованы не так давно [85], продемонстрировано, что в реальной практике мелоксикам в отношении таких показателей, как выраженность боли и удовлетворенность пациентов лечением, безопасность лечения, частота развития нежелательных реакций (диспепсии, периферических отеков и повышения артериального давления), сопоставим с целекоксибом, нимесулидом, ацеклофенаком и напроксеном. Однако частота диспепсий на фоне мелоксикама была значительно меньше, чем при применении диклофенака. Согласно данным по Республике Крым, количество нежелательных реакций, связанных с лечением мелоксикамом, было ниже, чем при приеме диклофенака, ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты, кеторолака, метамизола, парацетамола, нимесулида [86].

Таким образом, преимущества назначения умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 (представителем которых является мелоксикам) при ОА очевидны, в первую очередь для пожилых пациентов.

В связи со сказанным необходимо напомнить о концепции золотой середины [28], которая основана на оптимальном соотношении достаточно высокой безопасности препарата в отношении как ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы. Данная концепция носит универсальный характер и обсуждалась применительно к разным препаратам [22].

Дополнительным преимуществом мелоксикама в качестве препарата первой линии при ОА является его потенциально положительное влияние на хрящ. Установлено, что при ОА мелоксикам и ацеклофенан в концентрациях, обнаруженных в синовиальной жидкости, оказывали положительное воздействие на общий метаболизм протеогликанов и гиалуроновой кислоты

в хряще. Следовательно, эти два препарата не должны нарушать биомеханические свойства тканей суставов и могут препятствовать прогрессированию ОА [87]. В эксперименте показано, что мелоксикам, а также напроксен способны подавлять активность металлопротеиназ в синовиальной ткани суставов, тем самым оказывая органопротективное действие в отношении хрящевой ткани [88, 89]. Хотя данный эффект, по-видимому, относится к разным противовоспалительным препаратам.

Мелоксикам как в низких, так и в высоких дозах оказывал хондропротекторное воздействие на модели остеоартрита у животных. Его высокие дозы ассоциировались с защитой субхондральной кости от повреждений [90].

Терапия нейропатической боли

Нейропатическая боль встречается примерно у 7% населения [91]. Она может быть вызвана рядом заболеваний, травмами, хирургическими вмешательствами, которые приводят к нарушению соматосенсорных путей в периферической или центральной нервной системе [92].

Важное место среди причин нейропатической боли занимают ревматические болезни, в частности РА и ОА.

Высокая распространенность нейропатической боли при ревматических заболеваниях связана с хроническим воспалением. При хроническом воспалительном процессе изменяется порог возбудимости нейронов болевой системы – периферическая и центральная сенситизация. В процессе воспалительной реакции межклеточное пространство в области повреждения заполняется провоспалительными медиаторами, такими как ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, простагландинами, а также нейротропными факторами (фактором роста нервов бета, серотонином, субстанцией Р, нейрокинином А и др.) [93]. При этом сначала болевые рецеп-

торы сенситизируются (становятся более чувствительными) к механическому или химическому раздражению, потом становятся полимодальными (приобретают способность возбуждаться от любых внешних стимулов), активируются так называемые молчащие ноцицепторы, включающиеся лишь после стимуляции провоспалительными медиаторами [94, 95]. В итоге развиваются первичная гипералгезия (слабые болевые стимулы воспринимаются как сильные и длительные), вторичная гипералгезия, которая захватывает неповрежденные ткани, аллодиния (ощущение боли при воздействии неболевых стимулов) [93].

При ОА нейропатический компонент боли проявляется локальной симптоматикой в виде парестезий (жжение, онемение), развитием гипералгезии [96–98]. При этом активируются структуры мозга, отвечающие за восприятие боли как проявления центральной сенситизации [99, 100].

Еще более нейропатическая боль характерна для РА. Так, согласно результатам отечественного исследования, таковая при помощи опросника для диагностики вида боли (Douleur Neuropathique 4 questions – DN4) была обнаружена у 43% больных РА [101].

При РА к механизмам индуцируемой воспалением периферической и центральной сенситизации также относят:

- сенситизацию ноцицептивных нейронов с включением не связанного с воспалительной реакцией механизма прямого воздействия аутоантител (в частности, антицитруллиновых антител) на мембранные структуры ноцицепторов нервных клеток [93, 102];
- развитие прямого иммуновоспалительного повреждения нервной системы в виде сенсорной полинейропатии, мононейропатии [101];
- механическое повреждение периферических нервов при туннельных синдромах, спин-

Ревматология



ного мозга (шейная миелопатия при поражении атланто-аксиального сустава и других структур шейного отдела позвоночника) [101, 103].

При ревматических заболеваниях терапия нейропатической боли должна входить в комплекс мероприятий по лечению скелетно-мышечной боли в тех случаях, когда она имеет хронический характер и в ее патогенезе участвует механизм центральной сенситизации [104]. Как правило, в этот комплекс включают НПВП. Известно, что НПВП могут оказывать влияние на центральные механизмы формирования боли, поскольку один из важнейших механизмов определяется выработкой и накоплением в ткани центральной нервной системы провоспалительных медиаторов, среди которых ведущую роль играет простагландин E2 [105]. Важность данного компонента терапии доказывается эффективностью НПВП при прямом повреждении периферической нервной системы – радикулопатиях. Так, мелоксикам высокоэффективен не только в отношении спинального корешкового синдрома [106], особенно в инъекционной форме [107–109], но и в отношении профилактики его осложнений [110].

В настоящее время при нейропатической боли рекомендованы следующие фармакологические методы лечения [111, 112]:

- первая линия – противосудорожные препараты (габапентин и прегабалин), антидепрессанты (трициклические антидепрессанты и двойные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина);
- вторая линия – опиоидные анальгетики и трамадол;
- третья линия – некоторые противосудорожные препараты, антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата, капсаицин и др.

При нейропатической боли также широко применяются инвазивные методы, такие как нервно-мышечные блокады, стимуляция

спинного мозга, интратекальное введение анестетиков и нейрохирургические вмешательства [113]. Указанные виды лечения требуют отдельного рассмотрения и поэтому остаются за рамками данного обзора.

При нейропатической боли эффективность нефармакологических неинвазивных методов, таких как чрескожная электростимуляция нервов и когнитивно-поведенческая терапия, не изучена в достаточной степени, поэтому их роль остается неясной [113]. Особое место в лечении нейропатической боли отводится антиконвульсантам.

Последнее время все большее место в терапии боли при ревматических заболеваниях занимает габапентин (Конвалис®). Габапентин – антиконвульсант для лечения эпилепсии, а также нейропатической боли. Габапентин по строению схож с нейротрансмиттером гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), однако механизм его действия не связан с прямым влиянием на ГАМК-рецепторы. Установлено, что габапентин связывается с альфа-2-дельта-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов и таким образом подавляет поток ионов кальция, играющих важную роль в возникновении нейропатической боли. В клинически значимых концентрациях габапентин не связывается с другими распространенными рецепторами к лекарственным препаратам и нейромедиаторам, присутствующими в головном мозге, в том числе ГАМК_A и ГАМК_B. Применение габапентина приводит к подавлению высвобождения нейротрансмиттеров моноаминовой группы [114].

Согласно рекомендациям экспертов Европейской федерации неврологических обществ [115], группы по изучению невропатической боли при Международной ассоциации по изучению боли [116], Британского национального института здоровья и клини-

ческого качества [117], а также Российского экспертного сообщества [118], габапентин является препаратом первой линии для лечения нейропатической боли. Помимо доказанной эффективности габапентин обладает хорошим профилем безопасности и отсутствием неблагоприятных лекарственных взаимодействий [114]. Его можно назначать в комбинации с большинством НПВП, в том числе с мелоксикамом [119].

В качестве метода аддитивной терапии, усиливающей действие основных препаратов, при нейропатической боли традиционно назначают витамины группы В [120]. Активной комбинацией таких витаминов являются Комбилипен® (в инъекционной форме) и Комбилипен® табс (в форме таблеток). В состав данных препаратов входят пиридоксин, тиамин/бенфотиамин, цианокобаламин в лечебных дозах [121]. Первый компонент обеспечивает синаптическую передачу и обезболивающий эффект, участвуя в синтезе ключевых нейромедиаторов: норадреналина, дофамина, ГАМК, серотонина, задействован в транспорте компонента оболочки нерва – сфингозина. Вторые два компонента стимулируют регенерацию нервной ткани, обеспечивая аксональный транспорт, участвуют в проведении нервного импульса. И наконец, третий компонент – цианокобаламин участвует в синтезе миелиновой оболочки нерва, оказывает непосредственное обезболивающее воздействие.

Данные препараты показаны для комплексной терапии моно- и полинейропатий различного генеза, дорсалгии, люмбашиалгии, плексопатии, корешкового синдрома, вызванного дегенеративными изменениями позвоночника.

В эксперименте продемонстрирован потенцирующий эффект комбинации витаминов группы В при совместном назначении с НПВП [122]. Комбинированное применение мелоксикама (препа-

АРТРОЗАН®

мелоксикам



ПРОТИВ
БОЛИ,
ТОЧНО
В ЦЕЛЬ



РУ ЛСР-001013



РУ ЛСР-004856/10

Основные формы выпуска:
Ампулы 15 мг /2,5 мл №3
Ампулы 15 мг /2,5 мл №10
Таблетки 15 мг №20

phs Фармстандарт АО «Фармстандарт-УфаВИТА», www.pharmstd.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



рата Артрозан®) и Комбилипена® у пациентов с болью в нижней части спины характеризовалось выраженным снижением интенсивности болевого синдрома, сокращением сроков его купирования, хорошей переносимостью, низкой частотой клинически значимых нежелательных побочных эффектов [123]. При этом положительный эффект сохранялся и по окончании курса терапии. Эффективность Комбилипена® табс в комбинации с Конвалисом доказана при нейропатической боли у пациентов с диабетической нейропатией [124]. Так, на-

значение комплекса витаминов группы В сопровождалось значимым снижением выраженности нейропатической боли.

Заключение

Болевой синдром при ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и остеоартрит, определяется комбинацией ноцицептивной и нейропатической боли.

Основой терапии скелетно-мышечной боли при артритах являются НПВП. Для большинства пациентов, исходя из оптимального сочетания профи-

лей гастроинтестинальной и сердечно-сосудистой безопасности, препаратами выбора могут стать умеренно селективные НПВП (мелоксикам).

При нейропатической боли при ревматоидном артрите и остеоартрите целесообразно назначение комбинации НПВП и антиконвульсантов (мелоксикама и габапентина). В качестве дополнительного средства, потенцирующего действие основных препаратов, можно рассмотреть комплекс тиамин, пиридоксин и цианокобаламина (препарат Комбилипен®). ☺

Литература

1. Puntillo K., Naidu R.K. Measurement of chronic pain and opioid use evaluation in community-based persons with serious illnesses // J. Palliat. Med. 2018. Vol. 21. № S2. P. S43–S51.
2. Fillingim R.B., Loeser J.D., Baron R., Edwards R.R. Assessment of chronic pain: domains, methods, and mechanisms // J. Pain. 2016. Vol. 17. № 9. Suppl. P. T10–20.
3. Fillingim R.B., Bruehl S., Dworkin R.H. et al. The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): an evidence-based and multidimensional approach to classifying chronic pain conditions // J. Pain. 2014. Vol. 15. № 3. P. 241–249.
4. Treede R.D., Rief W., Barke A. et al. A classification of chronic pain for ICD-11 // Pain. 2015. Vol. 156. № 6. P. 1003–1007.
5. Sarzi-Puttini P., Salaffi F., Di Franco M. et al. Pain in rheumatoid arthritis: a critical review // Reumatismo. 2014. Vol. 66. № 1. P. 18–27.
6. Atzeni F., Cazzola M., Benucci M. et al. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2011. Vol. 25. № 2. P. 165–171.
7. Wolfe F. Fibromyalgians // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 61. № 6. P. 715–716.
8. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia // J. Rheumatol. 2011. Vol. 38. № 6. P. 1113–1122.
9. Lee Y.C., Chibnik L.B., Lu B. et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 5. ID R160.
10. Sokka T., Toloza S., Cutolo M. et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 1. ID R7.
11. Odegård S., Finset A., Mowinckel P. et al. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. № 9. P. 1195–1201.
12. Raoof R., Willemen H.L., Eijkelkamp N. Divergent roles of immune cells and their mediators in pain // Rheumatology (Oxf.). 2018. Vol. 57. № 3. P. 429–440.
13. Konttinen Y.T., Tiainen V.M., Gomez-Barrena E. et al. Innervation of the joint and role of neuropeptides // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1069. P. 149–154.
14. Schaible H.G., Ebersberger A., Von Banchet G.S. Mechanisms of pain in arthritis // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. Vol. 966. P. 343–354.
15. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K., Atkuri K.R. et al. Nerve growth factor: A key local regulator in the pathogenesis of inflammatory arthritis // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. № 11. P. 3243–3252.
16. Schaible H.G., von Banchet G.S., Boettger M.K. et al. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1193. P. 60–69.
17. Kroenke K., Krebs E.E., Bair M.J. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews // Gen. Hosp. Psychiatry. 2009. Vol. 31. № 3. P. 206–219.
18. Фолмеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) // Научно-практическая ревматология. 2010. № 1. С. 50–60.
19. Lee Y., Wolfe F., Michaud K. Patterns of pain medication use among rheumatoid arthritis patients from 2000–2010 // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. № 10. Suppl. P. 159–160.
20. Карамеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. Приложение S1. С. 1–29.
21. Assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) //



- www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.
22. Карамеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тангиева А.Р. Нимесулид и проблема индивидуального выбора нестероидного противовоспалительного препарата для симптоматической терапии ревматических заболеваний: фокус на нимесулид // Эффективная фармакотерапия. 2018. Вып. 19. Ревматология, травматология и ортопедия. № 2. С. 26–31.
 23. Лучихина Е.Л. Нимесулид при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 2. С. 75–82.
 24. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. № 18. P. 1502–1517.
 25. Furst D.E. Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice // Semin. Arthritis Rheum. 1997. Vol. 26. № 6. Suppl. 1. P. 21–27.
 26. Capone M.L., Tacconelli S., Di Francesco L. et al. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans // Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2007. Vol. 82. № 1–4. P. 85–94.
 27. FitzGerald G.A. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 89. № 6A. P. 26D–32D.
 28. Карамеев А.Е. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 5. С. 99–105.
 29. Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials // JAMA. 2006. Vol. 296. № 13. P. 1619–1632.
 30. web.archive.org/web/20120417053059/http://www.merck.com/newsroom/vioxx/pdf/vioxx_press_release_final.pdf.
 31. en.wikipedia.org/wiki/Valdecoxib.
 32. Antman E., Bennett J., Daugherty A. et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2007. Vol. 115. № 12. P. 1634–1642.
 33. Hippisley-Cox J., Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis // BMJ. 2005. Vol. 330. № 7504. P. 1366.
 34. Laine L., White W.B., Rostom A., Hochberg M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis // Semin. Arthritis Rheum. 2008. Vol. 38. № 3. P. 165–187.
 35. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. 2011. Vol. 342. ID c7086.
 36. Friedewald V.E., Bennett J.S., Christo J.P. et al. AJC editor's consensus: selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk // Am. J. Cardiol. 2010. Vol. 106. № 6. P. 873–884.
 37. Gates B.J., Nguyen T.T., Setter S.M., Davies N.M. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety // Expert Opin. Pharmacother. 2005. Vol. 6. № 12. P. 2117–2140.
 38. Riendeau D., Charleson S., Cromlish W. et al. Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1997. Vol. 75. № 9. P. 1088–1095.
 39. Kato M., Nishida S., Kitasato H. et al. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes // J. Pharm. Pharmacol. 2001. Vol. 53. № 12. P. 1679–1685.
 40. Riendeau D., Percival M.D., Brideau C. et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2 // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001. Vol. 296. № 2. P. 558–566.
 41. Barner A. Review of clinical trials and benefit/risk ratio of meloxicam // Scand. J. Rheumatol. Suppl. 1996. Vol. 102. P. 29–37.
 42. Ahmed M., Khanna D., Furst D.E. Meloxicam in rheumatoid arthritis // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2005. Vol. 1. № 4. P. 739–751.
 43. Furst D.E., Kolba K.S., Fleischmann R. et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. № 3. P. 436–446.
 44. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation // Health Technol. Assess. 2008. Vol. 12. № 11. P. 1–278.
 45. Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs // Cardiovasc. J. Afr. 2008. Vol. 19. № 2. P. 102–107.
 46. Ghozlan P.R., Bernhardt M., Vélicitat P., Bluhmki E. Tolerability of multiple administration of intramuscular meloxicam: a comparison with intramuscular piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis // Br. J. Rheumatol. 1996. Vol. 35. Suppl. 1. P. 51–55.
 47. Hübner G., Sander O., Degner F.L. et al. Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 1997. Vol. 24. № 5. P. 845–851.
 48. Park H.J., Park M.C., Park Y.B. et al. The concomitant use of meloxicam and methotrexate does not clearly increase the risk of silent kidney and liver damages in patients with rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. 2014. Vol. 34. № 6. P. 833–840.
 49. Colebatch A.N., Marks J.L., van der Heijde D.M., Edwards C.J. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or paracetamol in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review // J. Rheumatol. Suppl. 2012. Vol. 90. P. 62–73.

Ревматология



50. *Rachana P.R., Anuradha H.V., Mounika R.* Stevens Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap secondary to interaction between methotrexate and etoricoxib: a case report // *J. Clin. Diagn. Res.* 2015. Vol. 9. № 7. P. FD01-3.
51. *Patanè M., Ciriaco M., Chimirri S. et al.* Interactions among low dose of methotrexate and drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis // *Adv. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 2013. ID 313858.
52. *Moore N., Pollack C., Butkerait P.* Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015. Vol. 11. P. 1061-1075.
53. *Насонов Е.Л.* Кардиоваскулярные эффекты противовоспалительных препаратов // *Научно-практическая ревматология.* 2003. № 3. С. 28-31.
54. *Seed S.M., Dunican K.C., Lynch A.M.* Osteoarthritis: a review of treatment options // *Geriatrics.* 2009. Vol. 64. № 10. P. 20-29.
55. *Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al.* American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012. Vol. 64. № 4. P. 465-474.
56. *Sinusov K.* Osteoarthritis: diagnosis and treatment // *Am. Fam. Physician.* 2012. Vol. 85. № 1. P. 49-56.
57. *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.
58. *Zhang W., Doherty M., Arden N. et al.* EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. № 5. P. 669-681.
59. *McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22. № 3. P. 363-388.
60. *Osteoarthritis: care and management in adults: methods, evidence and recommendations.* National Clinical Guideline Centre, 2014.
61. *Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al.* An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 44. № 3. P. 253-263.
62. *Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al.* 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. [Epub ahead of print].
63. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Ассоциация ревматологов России. М., 2013 // mzur.ru/upload/Остеоартрит.pdf.*
64. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекоменда-*
- ции. Российское научное медицинское общество терапевтов. М., 2016. medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/Статьи/REK-osteo2016.pdf.*
65. *Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C.* Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // *Semin. Arthritis Rheum.* 2016. Vol. 45. № 4. Suppl. P. S22-27.
66. *Vonkeman H., Fernandes R., van de Laar M.* Underutilization of gastroprotective drugs in patients with NSAID-related ulcers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 45. № 5. P. 281-288.
67. *Altman R., Hochberg M., Gibofsky A. et al.* Efficacy and safety of low-dose SoluMatrix meloxicam in the treatment of osteoarthritis pain: a 12-week, phase 3 study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2015. Vol. 31. № 12. P. 2331-2343.
68. *Hosie J., Distel M., Bluhmki E.* Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium // *Br. J. Rheumatol.* 1996. Vol. 35. Suppl. 1. P. 39-43.
69. *Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al.* Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis // *Br. J. Rheumatol.* 1998. Vol. 37. № 9. P. 946-951.
70. *Yocum D., Fleischmann R., Dalgin P. et al.* Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The meloxicam osteoarthritis investigators // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 19. P. 2947-2954.
71. *Schoenfeld P.* Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Med.* 1999. Vol. 107. № 6A. P. 48S-54S.
72. *Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G.* Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 117. № 2. P. 100-106.
73. *Yang M., Wang H.T., Zhao M. et al.* Network meta-analysis comparing relatively selective cox-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury // *Medicine (Baltimore).* 2015. Vol. 94. № 40. ID e1592.
74. *Mallen S.R., Essex M.N., Zhang R.* Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 1359-1366.
75. *Lanas A.* A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective // *Rheumatology (Oxf).* 2010. Vol. 49. Suppl. 2. P. ii3-10.
76. *Zeidler H., Kaltwasser J.P., Leonard J.P. et al.* Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13,307 patients in Germany // *J. Clin. Rheumatol.* 2002. Vol. 8. № 6. P. 305-315.



77. *Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al.* NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. № 14. P. 1657–1663.
78. *Layton D., Hughes K., Harris S., Shakir S.A.* Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data // *Rheumatology (Oxf.)*. 2003. Vol. 42. № 11. P. 1332–1341.
79. *Layton D., Heeley E., Hughes K., Shakir S.A.* Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data // *Rheumatology (Oxf.)*. 2003. Vol. 42. № 11. P. 1342–1353.
80. *Lewis J.H., Stine J.G.* Drug-Induced Liver Disease (Third Edition). Chapter 22 – Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Leukotriene Receptor Antagonists. 2013. P. 369–401 // doi.org/10.1016/B978-0-12-387817-5.00022-4.
81. *Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study // *JAMA*. 2000. Vol. 284. № 10. P. 1247–1255.
82. *Laine L., Goldkind L., Curtis S.P. et al.* How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. № 2. P. 356–362.
83. *Schmeltzer P.A., Kosinski A.S., Kleiner D.E. et al.* Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States // *Liver Int.* 2016. Vol. 36. № 4. P. 603–609.
84. *Sriuttha P., Sirichanchuen B., Permsuwan U.* Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of randomized controlled trials // *Int. J. Hepatol.* 2018. Vol. 2018. ID 5253623.
85. *Каратеев А.Е., Лиля А.М., Чурюканов М.В. и др.* Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики) // *Научно-практическая ревматология*. 2017. Т. 55. № 5. С. 485–492.
86. *Петров А.В., Матвеев А.В., Крашенинников А.Е. и др.* Анализ тяжести нежелательных реакций на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов по сообщениям, полученным в 2011–2016 годах в Республике Крым // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. Вып. 4. Ревматология, травматология и ортопедия. № 1. С. 6–9.
87. *Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H.* Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage // *Br. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 131. № 7. P. 1413–1421.
88. *Asano K., Sakai M., Matsuda T. et al.* Suppression of matrix metalloproteinase production from synovial fibroblasts by meloxicam in-vitro // *J. Pharm. Pharmacol.* 2006. Vol. 58. № 3. P. 359–366.
89. *Chu S.C., Yang S.F., Lue K.H. et al.* Naproxen, meloxicam and methylprednisolone inhibit urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases expression during the early stage of osteoarthritis // *Clin. Chim. Acta.* 2008. Vol. 387. № 1–2. P. 90–96.
90. *Nagy E., Vajda E., Vari C. et al.* Meloxicam ameliorates the cartilage and subchondral bone deterioration in monoiodoacetate-induced rat osteoarthritis // *Peer J.* 2017. Vol. 5. ID e3185.
91. *Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N. et al.* Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population // *Pain.* 2008. Vol. 136. № 3. P. 380–387.
92. *Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // *Neurology.* 2008. Vol. 70. № 18. P. 1630–1635.
93. *Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С.* Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты // *Научно-практическая ревматология*. 2016. Т. 54. № 6. С. 693–704.
94. *Namer B., Schick M., Kleggetveit I.P. et al.* Differential sensitization of silent nociceptors to low pH stimulation by prostaglandin E2 in human volunteers // *Eur. J. Pain.* 2015. Vol. 19. № 2. P. 159–166.
95. *Hirth M., Rukwied R., Gromann A. et al.* Nerve growth factor induces sensitization of nociceptors without evidence for increased intraepidermal nerve fiber density // *Pain.* 2013. Vol. 154. № 11. P. 2500–2511.
96. *Hochman J., French M., Birmingham S., Hawker G.* The nerve of osteoarthritis pain // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010. Vol. 62. № 7. P. 1019–1023.
97. *Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г.* Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе // *Научно-практическая ревматология*. 2014. Т. 52. № 4. С. 438–444.
98. *Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M. et al.* Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis // *Pain.* 2010. Vol. 149. № 3. P. 573–581.
99. *Imamura M., Tomikawa S., Kaziyama H. et al.* Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59. № 10. P. 1424–1431.
100. *Gwilym S., Keltner J., Warnaby C. et al.* Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 61. № 9. P. 1226–1234.
101. *Филатова Е.С., Эрдес Ш.Ф.* Этиопатогенетические факторы периферической нейропатической боли при ревматоидном артрите // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 8. С. 67–71.
102. *Walsh D.A., McWilliams D.F.* Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014. Vol. 10. № 10. P. 581–592.

Ревматология



103. Сатыбалдыев А.М., Каратеев Д.Е., Смирнов А.В., Оскилко Т.Г. Поражение шейного отдела позвоночника при ревматоидном артрите. Описание двух случаев // Научно-практическая ревматология. 2011. Т. 49. № 6. С. 70–74.
104. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.
105. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С. Боль и воспаление. Часть 2. Анальгетический потенциал противовоспалительных препаратов // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55. № 1. С. 58–67.
106. Dreiser R.L., Le Parc J.M., Vélicitat P., Llleu P.L. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac // Inflamm. Res. 2001. Vol. 50. Suppl. 1. P. S17–23.
107. Auvinet B., Ziller R., Appelboom T., Velicitat P. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica // Clin. Ther. 1995. Vol. 17. № 6. P. 1078–1098.
108. Borghi B., Aurini L., White P.F. et al. Long-lasting beneficial effects of periradicular injection of meloxicam for treating chronic low back pain and sciatica // Minerva Anesthesiol. 2013. Vol. 79. № 4. P. 370–378.
109. Aurini L., Borghi B., White P.F. et al. Treatment of chronic cervicobrachial pain with periradicular injection of meloxicam // Minerva Anesthesiol. 2016. Vol. 82. № 4. P. 411–418.
110. Kartha S., Weisshaar C.L., Philips B.H., Winkelstein B.A. Pre-treatment with meloxicam prevents the spinal inflammation and oxidative stress in DRG neurons that accompany painful cervical radiculopathy // Neuroscience. 2018. Vol. 388. P. 393–404.
111. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations // Pain. 2007. Vol. 132. № 3. P. 237–251.
112. Xu L., Zhang Y., Huang Y. Advances in the treatment of neuropathic pain // Adv. Exp. Med. Biol. 2016. Vol. 904. P. 117–129.
113. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Kent J. et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations // Pain. 2013. Vol. 154. № 11. P. 2249–2261.
114. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению препарата «Конвалис» // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=51ed89f0-96cf-4622-8480-8583e7bdf030&t=.
115. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. № 9. P. 1113–e88.
116. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14. № 2. P. 162–173.
117. NICE Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings (CG173) updated, 2017.
118. Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г., Авакян Г.Н. и др. Резолюция экспертов по рациональному использованию антиконвульсантов в клинической практике // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015. Т. 7. № 4. С. 72–75.
119. Ohtori S., Inoue G., Orita S. et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. № 5. P. 1253–1258.
120. Head K.A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies // Altern. Med. Rev. 2006. Vol. 11. № 4. P. 294–329.
121. Kennedy D.O. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review // Nutrients. 2016. Vol. 8. № 2. ID 68.
122. Bartoszyk G.D., Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test // Neurosci. Lett. 1989. Vol. 101. № 1. P. 95–100.
123. Батышева Т.Т., Отческая О.В., Хозова А.А. и др. Эффективность применения комбинации препаратов Артрозан и Комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 9-2. С. 41–44.
124. Храмылин В.Н., Андреева В.Л., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования // Фарматека. 2014. № 16. С. 48–53.

Drug Therapy of Pain in Patients with Arthritis

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry Evgenyevich Karateev, dekar@inbox.ru

The principles of drug therapy for neuropathic pain in patients with joint pathology are presented. The review examines the current potential of drug treatment for pain in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Particular attention is paid to the place of NSAIDs, and in particular meloxicam, in the arsenal of a rheumatologist, general practitioner, family doctor and other doctors in the treatment of patients with arthritis, considered the concept of the golden mean in relation to this drug.

Key words: pain, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, NSAIDs, meloxicam, Arthrozan, gabapentin, Convalis, vitamin complexes, Combilipen

14-15 марта
2019 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

XI Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2019

«ОТ ТРАДИЦИЙ К ВЫСОКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ»

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

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ» | dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru
www.expdialog.ru

Современные возможности лечения больных остеоартритом: фокус на обогащенную тромбоцитами плазму

В.А. Кушнир¹, Д.Е. Каратеев²

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Рассмотрены современные принципы терапии остеоартрита, предполагающие применение как системных препаратов, так и локальных. Подробно разбирается роль обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении таких больных.

Ключевые слова: остеоартрит, принципы лечения, обогащенная тромбоцитами плазма

Определение и механизмы развития

Остеоартрит (ОА) признан одним из основных инвалидирующих факторов. Поэтому патология ассоциируется с огромным экономическим бременем [1, 2].

Эксперты Международного общества по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International – OARSI) предложили рассматривать ОА как расстройство, поражающее подвижные суставы и характеризующееся клеточным стрессом, а также деградацией внеклеточного матрикса, которые инициируются микро- и макротравмами, активирующими неадаптивные реакции воспаления и провоспалительные механизмы локального иммунитета. Необходимо отметить, что заболевание проявляется прежде всего как молекулярное расстройство (аномальный метаболизм суставных тканей), за которым следуют анатомические и/или физиологические расстрой-

ства, которые становятся кульминацией болезни [3]. Речь, в частности, идет о деградации хряща, ремоделировании костной ткани, образовании остеофитов, воспалении суставов и потере нормальной функции суставов.

В отсутствие медикаментозного лечения ОА неуклонно прогрессирует, что приводит к полной потере слоя суставного хряща, изнашиванию суставной щели и окостенению сустава. Указанные изменения сопровождаются выраженным болевым синдромом и снижением подвижности суставов.

Важно отметить, что в хряще на долю хондроцитов приходится только несколько процентов объема ткани, большая часть представлена высокоорганизованным межклеточным веществом [4, 5]. Межклеточное вещество содержит плотную сеть коллагеновых фибрилл, которые отвечают за упругость ткани, и гиалуроновые агрегаты, которые формируются при спонтанном взаимодействии

гиалуронана и протеогликанов. Данные агрегаты способны абсорбировать воду за счет осмоса и таким образом создавать повышенное напряжение в сети коллагеновых волокон. Сжатость гиалуроновых агрегатов обеспечивает не только повышенное давление, но и сопротивление ткани сдавлению с минимальной деформацией. За счет этого поддерживается функция прочной, упругой, переносящей нагрузку поверхности. Поверхность хряща покрыта гиалуроновой оболочкой, защищающей его от медиаторов воспаления и протеаз [6].

Некоторые авторы предполагают, что патогенетические процессы при ОА сначала развиваются в синовиальной жидкости: наблюдается постепенное увеличение концентрации медиаторов воспаления, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, оксид азота (NO), простагландины (ПГ) и свободные радикалы [7]. Оксид азота и свободные радикалы взаимодействуют непосредственно с молекулой гиалуронана. Это приводит к разрушению и деполимеризации, сопровождающейся снижением молекулярной массы и сокращением времени полураспада молекулы. Кроме того, ИЛ-1 и ПГ усиливают проницаемость синовиальной оболочки. Как следствие, увеличивается объем внеклеточной жидкости. Повышение проницаемости си-



новиальной оболочки в свою очередь способствует снижению концентрации гиалуронана [8].

Результатом описанных выше процессов является нарушение смазочных и вязко-эластических свойств синовиальной жидкости и ее способности к фильтрации. Синовиальная оболочка становится доступной для медиаторов воспаления, что усиливает проявления хрящевой ткани к медиаторам катаболизма повышается. Последние запускают каскад реакций: ИЛ-1 стимулирует продукцию хондроцитами медиаторов воспаления (в частности, ПГ) и металлопротеиназ, коллагеназы, желатиназы и стромелизин разрушают коллаген и протеогликаны, способствуя созданию внутрисуставных фрагментов. Данные фрагменты стимулируют хемотаксис лейкоцитов, при этом NO вызывает разрушение хондроцитов. Концентрация лимфоцитов в суставе постепенно возрастает, они начинают усиленно продуцировать воспалительные цитокины [8, 9]. Согласно результатам последних исследований, в синовиальной оболочке суставов, пораженных ОА, уровень ИЛ-17 повышен, что обычно наблюдается при воспалительных артритах – псориатическом и ревматоидном [10].

Подходы к терапии

Согласно современным подходам к терапии, пациенты с ОА прежде всего должны осознать свое состояние и уметь им управлять. Это предполагает изменение образа жизни и выполнение физических упражнений, поддерживающих функцию суставов. Терапия должна быть направлена на уменьшение болевого синдрома, улучшение функционального состояния суставов и качества жизни больных, предотвращение разрушения суставного хряща, деформации суставов и инвалидизации. У больных ОА также следует контролировать развитие побочных эффектов на фоне проводимого лечения и обострений сопутствующих патологий.

Исходя из современных представлений о патогенезе ОА, основным принципом лечения является восстановление нормальной функции сустава и его морфологических повреждений. Это может быть достигнуто активацией анаболических и подавлением катаболических процессов в хрящевой ткани. Поэтому лечение должно быть комплексным и включать немедикаментозные (ограничение нагрузок, использование дополнительной опоры, снижение массы тела, увеличение силы мышц, стабилизирующих пораженный сустав, коррекция ортопедических нарушений), физиотерапевтические и медикаментозные методы.

Среди медикаментозных методов лечения особое место отводится анальгетикам и нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) [11, 12].

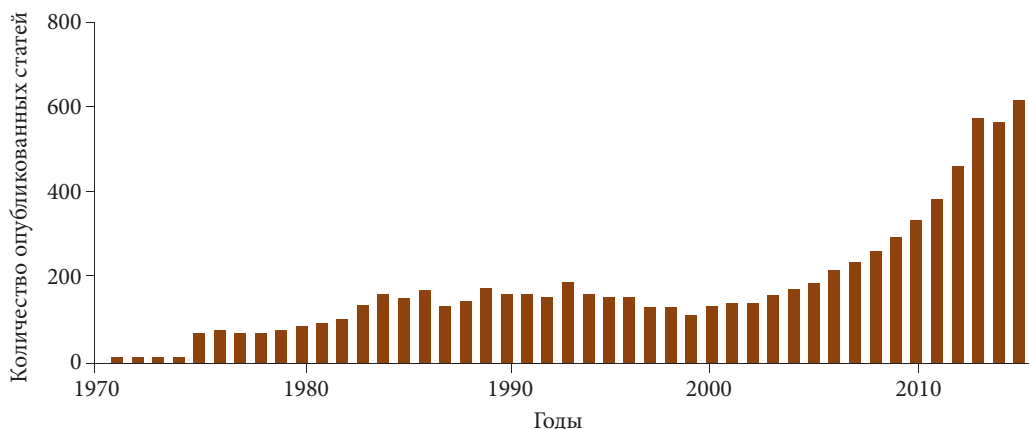
С начала 1980-х гг. в клинической практике применяются глюкозамин, хондроитин и гиалуроновая кислота (ГК). В настоящее время их эффективность доказана в десятках рандомизированных контролируемых исследований. Поэтому данные препараты входят в перечень терапевтических агентов, рекомендуемых для лечения ОА экспертами Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR), OARSI, Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis – ESCEO), а также Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), с высоким уровнем доказательности [13–16].

Стоит отметить, что важным отличием препаратов ГК от других хондропротекторов является метод введения – непосредственно в пораженный сустав. Считается, что при локальном введении вся доза препарата попадает в сустав и сохраняется некоторое время в его полости. Благодаря этому обеспечивается максимальное воздействие на пораженные структуры сустава. В то же время при сис-

темном введении (в основном пероральном) хондроитина и глюкозамина наблюдается равномерное распределение препарата по всей соединительной ткани с крайне малым адресным фармакологическим воздействием. По мнению ряда авторов, при ОА целесообразен дифференцированный подход к назначению хондропротективных препаратов – в зависимости от количества пораженных суставов. При локальных формах (например, гонартрозе) оправданно введение препаратов ГК, при полиостеоартрите – системный прием хондроитина и глюкозамина. В настоящий момент времени остается неясным вопрос, имеет ли какое-либо преимущество комбинированное применение препаратов ГК и других хондропротекторов.

В отношении немедикаментозных методов лечения эксперты отмечают, что модификация образа жизни, особенно выполнение физических упражнений и снижение массы тела, является основным компонентом терапии ОА. Так, избыточная масса тела признана фактором риска развития ОА [17, 18]. Кроме того, получены данные о краткосрочных положительных эффектах медикаментозной терапии в отношении снижения боли и улучшения функций суставов. При этом сочетание медикаментозных методов с выполнением программ домашних упражнений обуславливает долгосрочный лечебный эффект. Пациентам с ОА рекомендуется избегать перегрузок и травм пораженного сустава, а также проводить корректирующие процедуры при плохой осанке [19].

Положительный эффект уменьшения массы тела вследствие регулярных физических упражнений и диеты или хирургического вмешательства заключается не только в облегчении симптомов ОА, замедлении потери хряща в суставах, подвергающихся нагрузке [20], но и в снижении уровня воспалительных цитокинов и адипокинов, которые могут участвовать в деградации хряща [21].



Результаты поиска публикаций в базе данных PubMed (поисковый запрос: *platelet-rich plasma*, дата запроса – 10 февраля 2016 г., источник – Berger D. *Interventional Orthopedics Foundation*)

Обогащенная тромбоцитами плазма

История вопроса

Обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) представляет собой часть плазменной фракции аутологичной крови с концентрацией тромбоцитов выше базовой линии.

ОТП-терапия начала широко использоваться в регенеративной медицине и других медицинских областях после сообщений о ее клинической эффективности в 1980-х и 1990-х гг. [22]. D.R. Knighton и соавт. провели серию работ и одними из первых описали использование «локально действующих факторов роста, полученных из тромбоцитов человека и применяемых местно». Ученые подчеркнули их перспективность для стимулирования регенерации тканей, особенно для лечения хронических ран. Для получения ОТП исследователи использовали лабораторные пробирки без какого-либо полимерного сепарирующего геля [23, 24]. В дальнейшем в исследованиях в области кардиохирургии было продемонстрировано, что ОТП является эффективным аутологичным источником переливаемой плазмы для устранения хирургической кровопотери и гематологических нарушений при сердечно-легочном шунтировании [25]. После этих сообщений были инициированы исследования в других

областях медицины. В частности, E. Anitua и соавт. изучали возможность применения ОТП в стоматологии [26], R.E. Marx и соавт. проанализировали ее влияние на скорость созревания и плотность костной ткани при реконструкции дефектов непрерывности нижней челюсти с использованием костного трансплантата [27]. Добавление ОТП к трансплантатам ускоряло формирование костной ткани.

Позднее ОТП начали применять в других областях медицины: спортивной медицине, ортопедии, сердечно-сосудистой хирургии, эстетической медицине, челюстно-лицевой и пластической хирургии, офтальмологии. Относительно низкая стоимость и простота использования способствовали быстрому внедрению ОТП в медицинскую практику [28].

В настоящее время для получения ОТП применяют разные технологии, в том числе центрифугирование пробирок небольших объемов и более крупные устройства для афереза [29]. Способ получения ОТП значительно упростился также благодаря появлению и развитию коммерческих медицинских изделий для получения таковой. Перечисленные технологические улучшения позволили применять ОТП не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях. ОТП теперь можно безопасно получать за 15–30 минут [30].

J. Fitzpatrick и соавт. (2017) разделили препараты ОТП на два типа. Основой для препаратов первого типа является плазма, второго – лейкоцитарные пленки. Для получения первых производится центрифугирование, а также исключение эритроцитов и лейкоцитов [31].

Возрастание интереса к использованию ОТП подтверждается тем, что за последние годы данный метод лечения стал предметом многих публикаций (рис.). На данный момент проводится почти сто клинических исследований ОТП-терапии, в большинстве из которых она применяется при патологиях опорно-двигательного аппарата (ClinicalTrials.gov).

Сегодня ОТП в инъекционной форме активно применяется в ортопедии, косметологии, челюстно-лицевой хирургии, сердечно-сосудистой хирургии и урологии.

Патофизиологическое обоснование применения

Целесообразность применения ОТП при ОА базируется на способности тромбоцитов обеспечивать и высвобождать из своих альфа-гранул необходимые факторы роста и цитокины в объеме, превышающем физиологический. Это обеспечивает регенеративные стимулы, которые ускоряют рост и восстановление тканей [22].

Известно, что тромбоциты содержат много хемокинов и факторов роста, которые могут инициировать регенерацию тканей. К последним, в частности, относятся факторы роста тромбоцитов альфа и бета, трансформирующий фактор роста бета, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста эпидермиса, фактор роста фибробластов, фактор роста соединительной ткани и инсулиноподобный фактор роста 1. Важно отметить, что ОТП также включает белки плазмы, которые действуют как молекулы адгезии клеток, – фибрин, фибронектин и витронектин [32, 33].

Факторы роста, выделяемые тромбоцитами, могут стимулировать



восстановление поврежденного хряща, оказывать протективный эффект и обеспечивать смазку суставов путем регулирования синтеза эндогенной ГК. Данные вещества влияют на мезенхимальные стволовые клетки суставных тканей, такие как синовиум или жировые тела Гоффа, хондроциты, остеобласты, фибробласты, эндотелиальные клетки и эпидермальные клетки. Воздействие цитокинов стимулирует прямую клеточную пролиферацию, образование матриц и остеоидов, синтез коллагена, а также предотвращает апоптоз хондроцитов. Таким образом обеспечивается восстановление и регенерация тканей [34–36].

Белковые компоненты ОТП при активации образуют временный фибрин, который может связывать несколько белков плазмы, включая витронектин, фибронектин, фактор Виллебранда и тромбоспондин. Фибронектин известен как основной фактор сыворотки крови человека, способствующий созданию субхондральных клеток-предшественников [20]. Агрегаты тромбоцитов вместе с волокнами фибрина формируют трехмерный каркас, который становится резервуаром факторов роста, оказывающих положительное воздействие на клетки и стимулирующих клеточную адгезию, миграцию и пролиферацию. Эти свойства фибриновой матрицы ОТП активно используются в челюстно-лицевой хирургии при восстановлении ран на фоне хронического воспаления. Каркас ОТП может имитировать начальную стадию заживления раневых дефектов и восстановления ткани, которая не может быть самостоятельно инициирована в суставном хряще, так как он состоит из постмитотических клеток, неспособных к размножению [28, 29].

Установлено, что из тромбоцитов могут высвобождаться многочисленные противовоспалительные цитокины, включая антагонисты рецепторов интерлейкина (ИЛ) 1, рецепторы растворимого фак-

тора некроза опухоли (ФНО) 1 и 2, ИЛ-4, -10, -13 и интерферон гамма [28]. Показано, что агонисты рецептора ИЛ-1 блокируют рецепторы ИЛ-1 и их биологическую активность. Передача сигнала ФНО-альфа прекращается, когда рецепторы растворимого ФНО-1 и -2 связываются со свободным ФНО-альфа. ИЛ-4, -10 и -13 могут действовать как при увеличении продукции агонистов рецепторов ИЛ-1, так и при снижении продукции простагландина E2, индуцированной ФНО-альфа. Производство ИЛ-18 индуцируется интерфероном гамма, что приводит к ингибированию ИЛ-18.

Следует добавить, что тромбоциты также могут секретировать провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1-альфа, -1-бета, -6, -8, -17 и -18, а также ФНО-альфа, однако их концентрации значительно ниже, чем концентрации противовоспалительных цитокинов.

Таким образом, действие ОТП в большей степени связано с противовоспалительными стимулами, что подтверждает потенциальную роль ОТП в подавлении воспаления, защите хряща и уменьшении боли при ОА [37, 38].

В совокупности введенная интраартикулярно ОТП может влиять на катаболизм суставной ткани, модулировать воспалительную реакцию, индуцировать миграцию и пролиферацию клеток, а также регулировать ангиогенез и клеточную дифференциацию.

Исследование эффективности

Эффективность ОТП и ГК сравнивалась в многочисленных исследованиях. В большинстве из них продемонстрировано преимущество ОТП. Ряд исследований был посвящен сравнению эффективности комбинированной терапии ОТП и ГК и монотерапии ГК.

Так, в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном S.A. Raeissadat и соавт. (2015), оценивался долгосрочный эффект внутрисуставного введения ОТП и ГК на клинические исходы ОА и качество жизни больных. В исследовании приняли участие

160 пациентов с ОА коленного сустава первой – четвертой степени по классификации Kellgren – Lawrence. В группе ОТП (n=87) проведено две внутрисуставные инъекции с перерывом четыре недели, в группе ГК (n=73) – три инъекции с аналогичным интервалом. Данные по обеим группам были проанализированы проспективно. Состояние больных оценивалось исходно и по окончании лечения с помощью индекса выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC) и опросника для оценки качества жизни (Short Form 36 – SF-36). Через 12 месяцев в обеих группах значительно улучшились показатели WOMAC и наблюдалось уменьшение болевого синдрома, при этом результаты в группе ОТП превосходили результаты в группе ГК (p<0,001) [39].

E. Montañez-Heredia и соавт. (2016) получили аналогичные результаты при проведении двойного слепого рандомизированного клинического исследования с участием 55 пациентов с ОА. Одним из них была назначена терапия ОТП, другим – ГК. В двух группах было зафиксировано снижение боли через шесть месяцев. При этом показатели, характеризующие болевой синдром, в группе ОТП улучшились не менее чем на 50% от исходных [40].

E.A. Sundman и соавт. (2014) проанализировали состояние синовиальной жидкости и хрящевой ткани у пациентов, подвергшихся тотальной артропластике коленного сустава с помощью культивирования на средах с ОТП или ГК. Ученые доказали, что ОТП может стимулировать эндогенную продукцию ГК и уменьшать катаболизм хряща. Лечение как ОТП, так и ГК приводило к снижению катаболизма хряща, при этом терапия ОТП была ассоциирована со значительным уменьшением экспрессии матричной металлопротеиназы 13, увеличением экспрессии гиалуронан-синтазы 2 в синовиоцитах и синтетической активнос-

ти. Было также продемонстрировано, что ОТП и ГК с одинаковой эффективностью подавляли медиаторы воспаления и экспрессию их генов в синовиоцитах и хрящевой ткани [41].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе L. Shen и соавт. (2017), включавшем 14 рандомизированных клинических исследований и в общей сложности 1423 участника, оценивался временный эффект ОТП на выраженность боли и функцию коленного сустава. Контрольная группа получала физиологический раствор как плацебо, ГК, озон и глюкокортикостероиды. Инъекции ОТП у пациентов с ОА коленного сустава способствовали значительному уменьшению общей оценки по WOMAC, боли по WOMAC и улучшению функционального состояния сустава через три, шесть и 12 месяцев наблюдения ($p=0,02, 0,004, <0,001$ соответственно). Тем не менее применение ОТП было связано с незначительным увеличением риска развития побочных реакций [42].

Еще в одном систематическом обзоре и метаанализе, проведенных W. Kanchanatawan и соавт. (2016), сравнивали влияние терапии ОТП, ГК или плацебо не только на клинические проявления ОА коленного сустава (оценивали по WOMAC и LISON (Lequesne Index Severity Osteoarthritis Hip)), но и на частоту побочных эффектов. Инъекции ОТП по сравнению с ГК и плацебо значительно улучшали функцию суставов, не приводя к статистически значимому увеличению частоты нежелательных явлений [43].

A. Gobbi и соавт. (2015) инициировали проспективное рандомизированное клиническое исследование для оценки эффектов инъекций ОТП в коленный сустав у пациентов с ОА на ранних стадиях и определения влияния циклического применения препарата на конечный результат. В исследовании участвовали 93 пациента (119 коленных суставов). Последующий период наблюдения составил не менее двух

лет. Курс лечения предполагал три инъекции с интервалом один месяц с и без повторения через год. Согласно результатам исследования, отмечалось значительное улучшение всех показателей относительно исходных ($p < 0,001$). Через 12 месяцев в обеих группах зафиксировано аналогичное и значимое улучшение. Однако через 18 месяцев между группами было отмечено значительное различие по всем показателям, за исключением значений шкалы оценки исходов повреждений и заболевания коленного сустава (Knee injury Osteoarthritis Outcome Score – KOOS) и шкалы Тегнера. Лучшая динамика наблюдалась у пациентов, которым был проведен второй курс лечения ($p < 0,001$). Через два года в обеих группах показатели снизились, но оставались выше исходных [2].

G. Filardo и соавт. (2011) сравнивали эффективность двух схем лечения ОТП: с однократным и двукратным внутрисуставным введением. В исследовании с участием 144 пациентов с ОА продемонстрировано значительное улучшение в обеих группах, особенно у пациентов более молодого возраста [44]. В другом сравнительном исследовании эффективности ОТП и ГК у 150 пациентов, проведенном E. Kop и соавт. (2010), установлено, что показатели по шкале оценки коленного сустава (International Knee Documentation Committee – IKDC) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в обеих группах улучшились через два и шесть месяцев. Однако ОТП-терапия оказалась эффективнее [45].

В работе S.J. Jang и соавт. (2013) проанализирован диапазон повреждений хряща и дегенерации пателлофemorального сустава при дегенеративном ОА, а также оценена длительность положительных эффектов ОТП. 65 пациентов проспективно наблюдали через один, три, шесть, девять и 12 месяцев после процедуры. В качестве диагностических методов использовали ВАШ и IKDC. Через шесть месяцев

после инъекции показатели ВАШ в среднем снизились с 7,4 до 4,2, однако через год после процедуры опять увеличились до 5,0. Значения IKDC также имели статистическую значимость ($p < 0,05$). Был сделан вывод, что внутрисуставная инъекция ОТП может использоваться для лечения раннего ОА, однако у пациентов пожилого возраста и при наличии дегенеративных процессов ее терапевтический потенциал снижается [46].

Терапия, улучшающая вязкоэластические свойства синовиальной жидкости сустава (вискосупплементация – от англ. viscosupplementation), при помощи препаратов ГК одобрена экспертами OARSI для лечения слабовыраженного ОА коленного сустава. Следует учитывать, что по сравнению с ГК эффект ОТП при лечении ОА коленного сустава более отсроченный, однако он превосходит таковой ГК. Считается, что как ГК, так и ОТП способствуют регенерации клеток хрящевой ткани, хотя они воздействуют через разные механизмы. Поэтому совместное использование ОТП и ГК может дать аддитивный положительный эффект, если оба продукта вводят в коленный сустав. Так, в исследовании E.A. Sundman и соавт. (2014) было показано, что как ОТП, так и ГК оказывали противовоспалительное действие, но двумя разными способами. Они уменьшали продукцию ФНО-альфа, что приводило к снижению концентрации ИЛ-6. Лечение ОТП привело к значительному уменьшению экспрессии матричной металлопротеиназы 13 и увеличению экспрессии гиалуронан-синтазы 2 в синовиоцитах, что стимулировало синтетическую активность хряща. Однако на фоне применения ГК таких результатов получено не было [41]. В недавнем рандомизированном клиническом исследовании, проведенном D. Dallari и соавт. (2016), включавшем 111 пациентов с ОА тазобедренного сустава, больные случайным образом



были распределены на три группы терапии: три еженедельные инъекции либо ОТП (44 пациента), либо ОТП + ГК (31 пациент), либо ГК (36 пациентов). Состояние больных оценивали по ВАШ, шкале Харриса (Harris Hip Score – HHS) и WOMAC через два, шесть и 12 месяцев после лечения. Результаты показали, что внутрисуставные инъекции ОТП привели к значительному клини-

ческому улучшению у пациентов с ОА тазобедренного сустава без соответствующих побочных эффектов. Напротив, авторы отметили, что добавление ОТП к ГК не приводило к значительному регрессу симптомов [47].

ОТП и ГК широко используются для улучшения смазочных свойств суставов. Они являются модуляторами воспаления и средствами, изменяющими ка-

таболическую среду. Их действие нацелено не только на купирование клинических симптомов ОА, но и замедление его прогрессирования. Эффективность комбинации «ОТП + ГК» при ОА должна быть дополнительно подтверждена в более крупных исследованиях для лучшего понимания аддитивных молекулярных механизмов и долгосрочных клинических эффектов. ☺

Литература

- Abrams G.D., Frank R.M., Fortier L.A., Cole B.J. Platelet-rich plasma for articular cartilage repair // *Sports Med. Arthrosc. Rev.* 2013. Vol. 21. № 4. P. 213–219.
- Gobbi A., Lad D., Karnatzikos G. The effects of repeated intra-articular PRP injections on clinical outcomes of early osteoarthritis of the knee // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2015. Vol. 23. № 8. P. 2170–2177.
- Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23. № 8. P. 1233–1241.
- Hardingham T. Proteoglycans: their structure, interactions and molecular organization in cartilage // *Biochem. Soc. Trans.* 1981. Vol. 9. № 6. P. 489–497.
- Hardingham T.E., Muir H. The specific interaction of hyaluronic acid with cartilage proteoglycans // *Biochim. Biophys. Acta.* 1972. Vol. 279. № 2. P. 401–405.
- Arden N., Reginster J.-Y., Roemer F. et al. Atlas of Osteoarthritis. Tarporley: Springer Healthcare Ltd., 2014.
- Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J., Howell D.S. et al. Collagenase and collagenolytic activity in human osteoarthritic cartilage // *Arthritis Rheum.* 1983. Vol. 26. № 1. P. 63–68.
- Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D. et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011. Vol. 7. № 1. P. 33–42.
- Mobasheri A., Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016. Vol. 59. № 5–6. P. 333–339.
- Van Baarsen L.G., Lebre M.C., van der Coelen D. et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for nonresponse to anti-IL-17 therapy? // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16. № 4. P. 426.
- Ausiello J.C., Stafford R.S. Trends in medication use for osteoarthritis treatment // *J. Rheumatol.* 2002. Vol. 29. № 5. P. 999–1005.
- Hunter D.-J., Lo G.H. The management of osteoarthritis: an overview and call to appropriate conservative treatment // *Med. Clin. North Am.* 2009. Vol. 93. № 1. P. 127–143.
- 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.
- Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012. Vol. 64. № 4. P. 465–474.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22. № 3. P. 363–388.
- Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.
- Perrot S., Poiraudreau S., Kabir M. et al. Active or passive pain coping strategies in hip and knee osteoarthritis? Results of a national survey of 4,719 patients in a primary care setting // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59. № 11. P. 1555–1562.
- Roddy E., Doherty M. Changing life-styles and osteoarthritis: what is the evidence? // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006. Vol. 20. № 1. P. 81–97.
- Lozada C.J., Culpepper Pace S.S. Osteoarthritis: Practice Essentials, Background, Anatomy [Электронный ресурс] // emedicine.medscape.com/article/330487-overview#a6.
- Anandacoomarasamy A., Leibman S., Smith G. et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 1. P. 26–32.
- Messier S.P. Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2008. Vol. 34. № 3. P. 713–729.
- Wu Y.N., Wu C.C., Sheu M.T. et al. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2016. Vol. 10. № 10. P. E294–E304.
- Knighton D.R., Hunt T.K., Thakral K.K., Goodson W.H. Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis // *Ann. Surg.* 1982. Vol. 196. № 4. P. 379–388.
- Knighton D.R., Ciresi K.F., Fiegel V.D. et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment

Ревматология

- with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF) // *Ann. Surg.* 1986. Vol. 204. № 3. P. 322–330.
25. Ferrari M., Zia S., Valbonesi M. et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery // *Int. J. Artif. Organs.* 1987. Vol. 10. № 1. P. 47–50.
 26. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1999. Vol. 14. № 4. P. 529–535.
 27. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1998. Vol. 85. № 6. P. 638–646.
 28. Labusca L., Greisser U., Mashayekhi K. Emerging concepts for articular cartilage regeneration. 2016.
 29. Cohn C.S., Lockhart E. Autologous platelet-rich plasma: evidence for clinical use // *Curr. Opin. Hematol.* 2015. Vol. 22. № 6. P. 527–532.
 30. Yuan T., Zhang C.Q., Wang J.H. Augmenting tendon and ligament repair with platelet-rich plasma (PRP) // *Muscles Ligaments Tendons J.* 2013. Vol. 113. № 3. P. 139–149.
 31. Fitzpatrick J., Bulsara M.K., McCrory P.R. et al. Analysis of platelet-rich plasma extraction: variations in platelet and blood components between 4 common commercial kits // *Orthop. J. Sports Med.* 2017. Vol. 5. № 1.
 32. Dohan Ehrenfest D.M., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) // *Trends Biotechnol.* 2009. Vol. 27. № 3. P. 158–167.
 33. Everts P.A., Knappe J.T., Weibrich G. et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review // *J. Extra Corpor. Technol.* 2006. Vol. 38. № 2. P. 174–187.
 34. DeLong J.M., Russell R.P., Mazzocca A.D. Platelet-rich plasma: the PAW classification system // *Arthroscopy.* 2012. Vol. 28. № 7. P. 998–1009.
 35. Moussa M., Lajeunesse D., Hilal G. et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage // *Exp. Cell. Res.* 2017. Vol. 352. № 1. P. 146–156.
 36. Akeda K., An H.S., Okuma M. et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14. № 12. P. 1272–1280.
 37. Amable P.R., Carias R.B., Teixeira M.V. et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors // *Stem Cell Res. Ther.* 2013. Vol. 4. № 3. P. 67.
 38. El-Sharkawy H., Kantarci A., Dedy J. et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties // *J. Periodontol.* 2007. Vol. 78. № 4. P. 661–669.
 39. Raeissadat S.A., Rayegani S.M., Hassanabadi H. et al. Knee osteoarthritis injection choices: Platelet-Rich Plasma (PRP) versus hyaluronic acid (A one-year randomized clinical trial) // *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord.* 2015. Vol. 8. P. 1–8.
 40. Montañez-Heredia E., Irizar S., Huertas P.J. et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritic knee pain: a randomized clinical trial in the context of the Spanish National Health Care System // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 7. P. E1064.
 41. Sundman E.A., Cole B.J., Karas V. et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis // *Am. J. Sports Med.* 2014. Vol. 42. № 1. P. 35–41.
 42. Shen L., Yuan T., Chen S. et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Orthop. Surg. Res.* 2017. Vol. 12. № 1. P. 16.
 43. Kanchanatawan W., Arirachakaran A., Chaijenkij K. et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2016. Vol. 24. № 5. P. 1665–1677.
 44. Filardo G., Kon E., Buda R. et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2011. Vol. 19. № 4. P. 528–535.
 45. Kon E., Buda R., Filardo G. et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2010. Vol. 18. № 4. P. 472–479.
 46. Jang S.J., Kim J.D., Cha S.S. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2013. Vol. 23. № 5. P. 573–580.
 47. Dallari D., Stagni C., Rani N. et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study // *Am. J. Sports Med.* 2016. Vol. 44. № 3. P. 664–671.

Modern Treatment of Patients with Osteoarthritis: Focus on Platelet-Rich Plasma

V.A. Kushnir¹, D.E. Karateev²

¹ Polyclinic № 3 of the RF President Administration

² Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry Evgenyevich Karateev, dekar@inbox.ru

The review is devoted to the modern principles of treatment of osteoarthritis, including both systemic drug therapy and methods of local treatment, the review examines in detail the role of platelet-rich plasma in the therapy of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, principles of treatment, platelet-rich plasma

«Персонализированная
медицина и практическое
здравоохранение»*



**VIII (XXVI) Национальный
эндокринологический
конгресс**

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: с 29 мая по 1 июня 2019 года

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

ОРГАНИЗАТОРЫ: Министерство здравоохранения Российской Федерации, общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

1. Эпидемиология и патогенез эндокринных заболеваний
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике: вопросы медико-социальной реабилитации больных с эндокринными заболеваниями
3. Эндокринология будущего – персонализированная медицина в XXI веке
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику
5. Орфанные заболевания в России
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений у детей, подростков и взрослых. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета. Структурированные программы и трансляционные методы обучения самоконтролю СД
7. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт
8. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и с сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациенток
9. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Коморбидный пациент
10. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов
11. Актуальные проблемы эндокринной хирургии: опухоли надпочечников, аденокортикальный рак, феохромоцитомы и т.д. Эндокринная хирургия в детском возрасте
12. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема. Проблемы бариатрической хирургии, послеоперационный мониторинг больных
13. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний. Опухоли гипофиза и АКТГ-зависимый гиперкортицизм. Несахарный диабет и нарушения водно-электролитного обмена
14. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы
15. Остеопороз, остеопении и другие метаболические заболевания скелета: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии
16. Высокотехнологическая медицинская помощь в эндокринологии
17. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная аутоиммунная патология
18. Репродуктивное здоровье женщин и мужчин: от пубертата до мено- и андропазузы: передовые технологии в гинекологии и андрологии, антивозрастная медицина
19. Гипо- и гиперпаратиреоз, дефицит витамина D у детей и взрослых
20. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии
21. Разработка и оптимизация стандартов и протоколов диагностики и лечения эндокринных заболеваний
22. Представление и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций
23. Проблемы лекарственных взаимодействий в практике врача-эндокринолога
24. Радионуклидная диагностика и терапия эндокринных заболеваний
25. Новая модель непрерывного медицинского образования, современные информационные технологии дистанционного обучения
26. Междисциплинарная интеграция эндокринологов и врачей смежных специальностей
27. Онкоэндокринология и ядерная медицина

Программа конгресса представляет интерес для врачей в области эндокринологии и детской эндокринологии, кардиологии и терапии, бариатрии, генетики и геронтологии, педиатрии и репродуктологии, травматологии и ортопедии, ревматологии, нефрологии, хирургии и др.

Формат организации конгресса включает проведение пленарных лекций, научных заседаний и симпозиумов, круглых столов, научно-практических школ с разбором клинических случаев и мастер-классов с участием ведущих отечественных и зарубежных экспертов, демонстрации новейших информационных технологий.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:
WWW.RAE-ORG.RU

Оценка распространенности ревматических болезней в Республике Северная Осетия – Алания с 2003 по 2015 год

Т.З. Козаева¹, И.Н. Тотров¹, В.Н. Буренков², Г.О. Козмава³

Адрес для переписки: Тамара Зурабовна Козаева, tamara2585@mail.ru

В статье представлены данные о распространенности заболеваний костно-мышечной системы среди населения Республики Северная Осетия – Алания с 2003 по 2015 г. В указанный период средний уровень заболеваемости был высоким. Однако он варьировался в разных административных районах республики. Тенденция к снижению количества таких больных отмечена в городах, к повышению – в сельской местности.

Ключевые слова: ревматические заболевания, распространенность, динамика

В настоящее время ревматические болезни считаются одной из наиболее сложных и важных проблем медицины. В России ревматические болезни входят в тройку наиболее распространенных, уступив первые два места болезням системы кровообращения и органов дыхания. По данным статистики, в нашей стране в 2004 г. было зарегистрировано более 14,763 млн таких пациентов [1], в 2008 г. их насчитывалось уже 17,920 млн (12 160 на 100 тыс. населения). За семь лет их количество увеличилось почти на 30%. Относительный показатель заболеваемости (на 100 тыс. человек) повысился более чем на 30% [2]. Для сравнения – таковой за пе-

риод 1999–2003 гг. возрос только на 20% [3, 4].

Анализ демографической и социально-экономической ситуации в мире в целом и в России в частности позволяет предположить, что наметившаяся тенденция к увеличению заболеваемости будет только нарастать. Как следствие, повысится экономическая нагрузка на общество и самого больного [5–8].

Ревматические болезни признаются социально отягощающим фактором. Они стоят на втором месте по количеству дней временной нетрудоспособности и на третьем месте по частоте случаев ее наступления [9]. Кроме того, патология костно-мышечной системы ассоциируется с высоким уровнем инвалидиза-

ции трудоспособного населения [10, 11]. Около 80 тыс. россиян ежегодно становятся инвалидами вследствие ревматических заболеваний [1, 12]. Последние занимают третье место среди других причин инвалидизации. Основная причина этого – поздняя диагностика [9, 13].

Реальную распространенность болезней костно-мышечной системы можно установить только с помощью специальных, правильно организованных эпидемиологических исследований. Такая работа проводилась в России более 25 лет назад [14]. На территории Северной Осетии – Алании динамика заболеваемости изучалась рядом авторов [15–17]. По данным некоторых из них, заболеваемость за последние десятилетия возросла на 21,1% [18].

Учитывая вышеизложенное, необходимо осуществлять не периодический, а постоянный мониторинг таких больных на всех территориях страны.

Нами была проанализирована динамика заболеваемости ревматическими болезнями среди взрослого населения Республики Северная Осетия – Алания. Изучены данные формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных,



проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» с 2003 по 2015 г. в республике в целом и по каждому административно-территориальному образованию в отдельности. Анализ данных проведен с применением стандартных статистических методик. Речь, в частности, идет о методах анализа многолетней динамики заболеваемости, статистических методах оценки достоверности различий значений признака в двух совокупностях, расчете темпов роста [19]. Для расчета использовали программы Excel 2003, Statistica 6.

Средние значения заболеваемости ревматическими болезнями по разным административно-территориальным образованиям республики представлены на рис. 1. Они свидетельствуют о значимом разбросе числовых показателей.

Более высокий уровень заболеваемости зафиксирован в городе Владикавказе, районах Пригородный, Правобережный, Алагирский, Ирафский. Средний показатель на 1 тыс. населения составил 72,43, 74,24, 70,61, 61,16 и 50,58 соответственно.

Во Владикавказе высокий показатель заболеваемости костно-мышечной системы зафиксирован в 2003 г. (125,69 на 1 тыс. человек). В 2004 г. наблюдалось резкое снижение заболеваемости (81,42 на 1 тыс. человек), затем незначительное повышение до 2008 г. (103,94 на 1 тыс. человек). В 2009 г. опять резкое снижение (60,96 на 1 тыс. человек) и далее монотонная динамика (рис. 2). Скорее всего, это обусловлено возможностью лечебных учреждений города проводить раннюю диагностику и профилактические мероприятия.

В Алагирском районе Республики Северная Осетия – Алания распространенность ревматологических заболеваний с 2008 по 2010 г. увеличилась – 67,79, 70,33 и 71,48 случая на 1 тыс. населения, что повлияло на уровень заболеваемости в течение всего периода наблюдения (рис. 3).

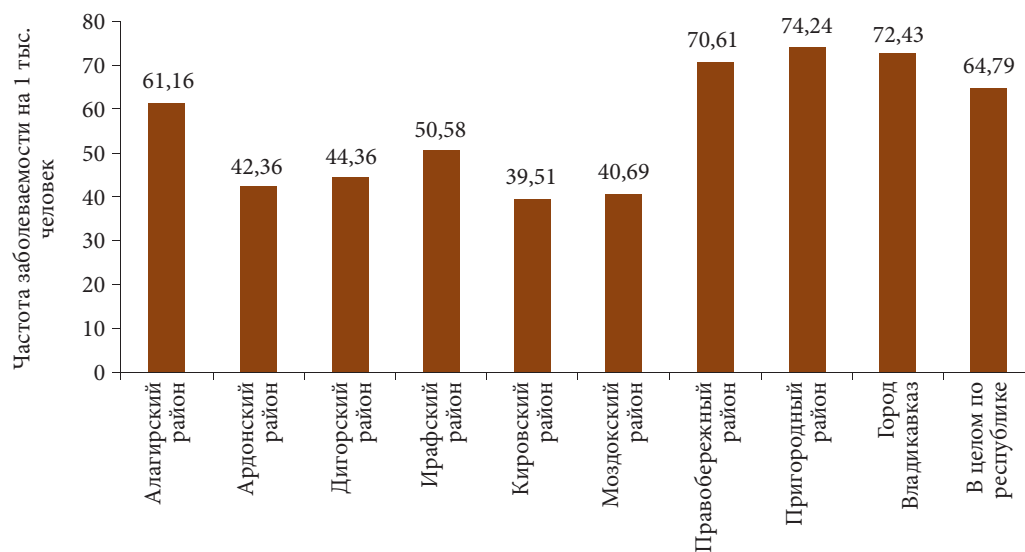


Рис. 1. Среднее значение заболеваемости в республике в целом и ее отдельных административно-территориальных образованиях с 2003 по 2015 г.

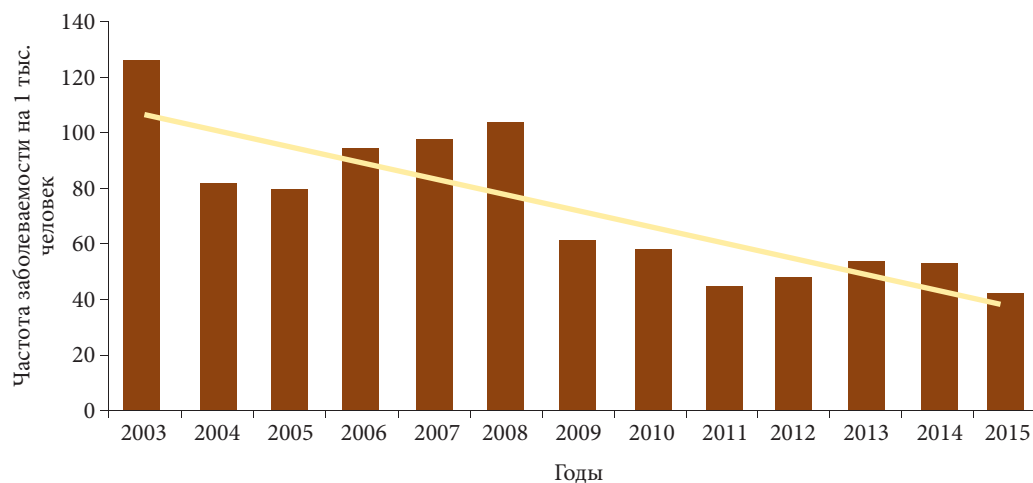


Рис. 2. Динамика средних значений заболеваемости во Владикавказе

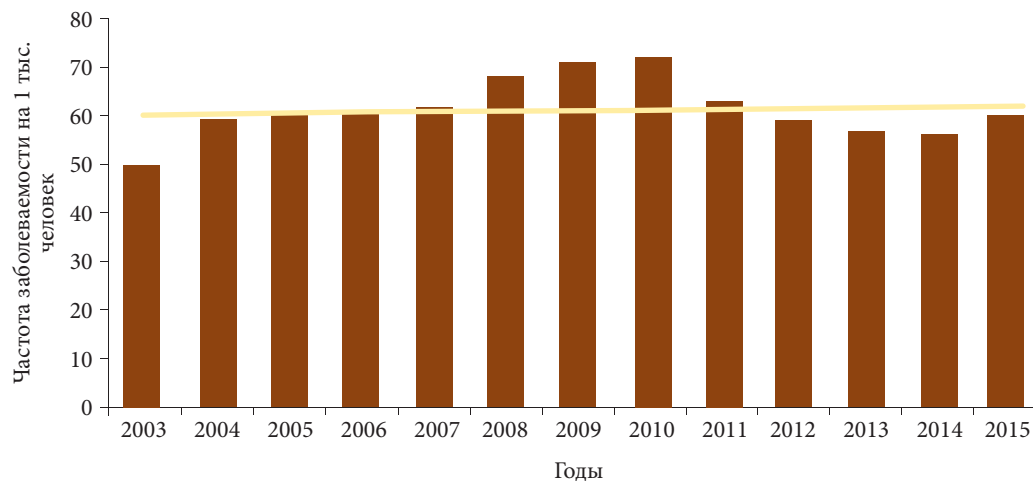


Рис. 3. Среднее значение заболеваемости в Алагирском районе

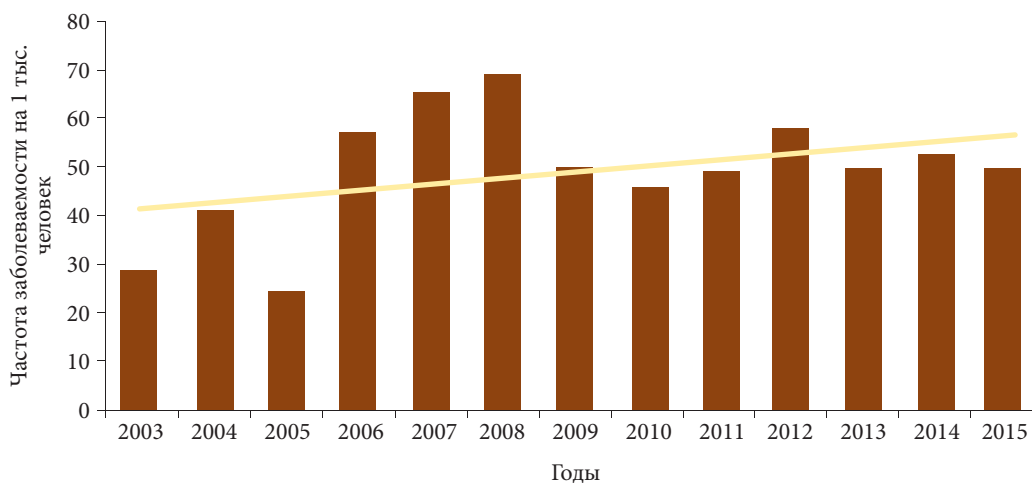


Рис. 4. Среднее значение заболеваемости в Ирафском районе

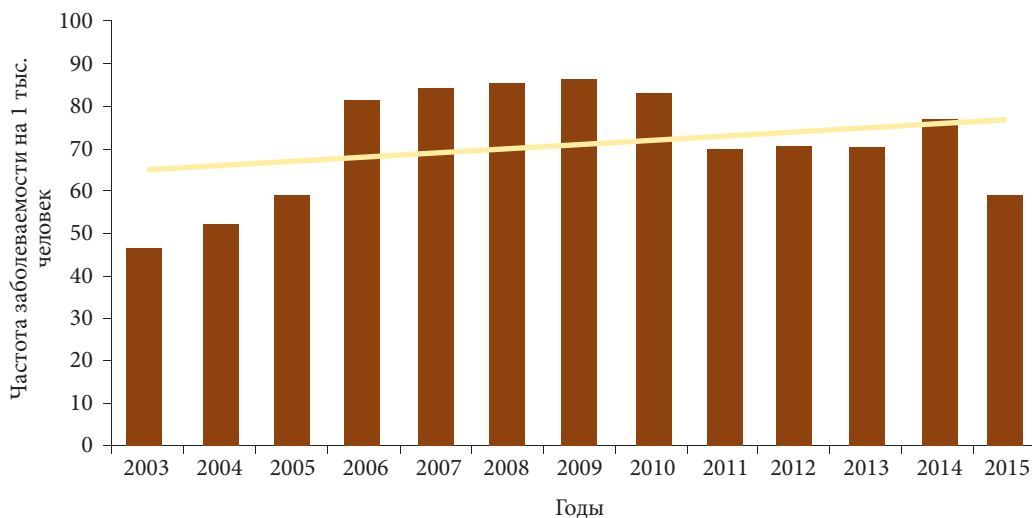


Рис. 5. Среднее значение заболеваемости в Правобережном районе

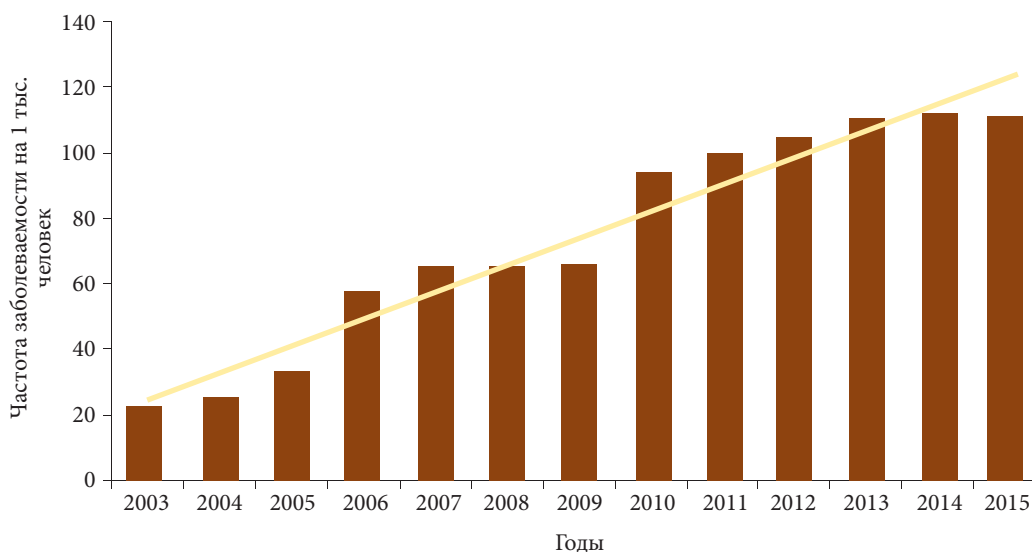


Рис. 6. Среднее значение заболеваемости в Пригородном районе

Среди районов с ежегодным приростом показателей заболеваемости следует отметить Ирафский и Правобережный (рис. 4 и 5).

В Ирафском районе с 2006 по 2008 г. распространенность заболеваний костно-мышечной системы увеличилась. Максимальные показатели зафиксированы в 2008 г. – 68,78 случая на 1 тыс. населения, минимальные – в 2003 и 2005 гг. – 28,72 и 24,39 случая на 1 тыс. населения.

В Правобережном районе начиная с 2006 г. наблюдалась тенденция к увеличению показателей заболеваемости. С 2010 г. – некоторое их снижение и относительно монотонная динамика. Минимальные показатели зафиксированы в 2003 г. – 46,10 случая на 1 тыс. населения, максимальные – в 2009 г. – 86,13 случая на 1 тыс. населения. Такая ситуация сохраняется и на сегодняшний день. Для выяснения объективных и субъективных причин требуется тщательный анализ полученных данных.

Наиболее высокий уровень заболеваемости среди районов республики зафиксирован в районе Пригородный. С 2006 по 2015 г. наблюдался резкий прирост количества больных. Необходимо отметить, что в 2006 г. количество случаев на 1 тыс. населения составило 24,61, в 2015 г. – 110,78 (рис. 6). Для выяснения причин таких показателей необходимо тщательно проанализировать ситуацию.

По темпу прироста заболеваемости наиболее высокие показатели зафиксированы в Алагирском (2,7%), Ирафском (3,9%), Пригородном (3,1%) и Правобережном (3,1%) районах (рис. 7). Во Владикавказе заболеваемость снизилась на 2,5%.

Полученные данные свидетельствуют не только о различии уровней заболеваемости патологией костно-мышечной системы в разных районах республики, но и о разнонаправленности тенденций.



При ранжировании самым неблагополучным оказался Ирафский район. На других территориях зафиксирована относительная монотонность показателя с незначительной тенденцией к снижению, кроме Пригородного (рис. 8).

Таким образом, проведенный нами анализ заболеваемости костно-мышечной системы населения Республики Северная Осетия – Алания продемонстрировал существенную разницу между показателями в разных административно-территориальных образованиях.

Ранжирование территории республики по темпам прироста заболеваемости и среднегодовому уровню заболеваемости позволило выявить наиболее неблагополучные районы, на которых необходимо провести углубленные клинико-эпидемиологические исследования.

Кроме того, прослеживалась связь между доступностью ревматологической помощи и динамикой заболеваемости. Подтверждением служит снижение заболеваемости во Владикавказе и ее повышение в ряде сельских районов. На показатели заболеваемости могли оказать влияние уровень жизни населения, миграционные процессы. Так, ежегодный прирост числа больных в Алагирском районе с 2008 по 2011 г. мог быть связан с нестабильной политической ситуацией в соседнем регионе – Южной Осетии. Показатели, полученные по Пригородному району, требуют выявления причин и проведения тщательного анализа прироста заболеваемости.

Результаты первичного анализа свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения эпидемиологической ситуации. Целесообразно исследовать такие параметры, как эпидемиологическая обстановка, генетическая разнородность населения (учитывая многонациональный состав), экологи-

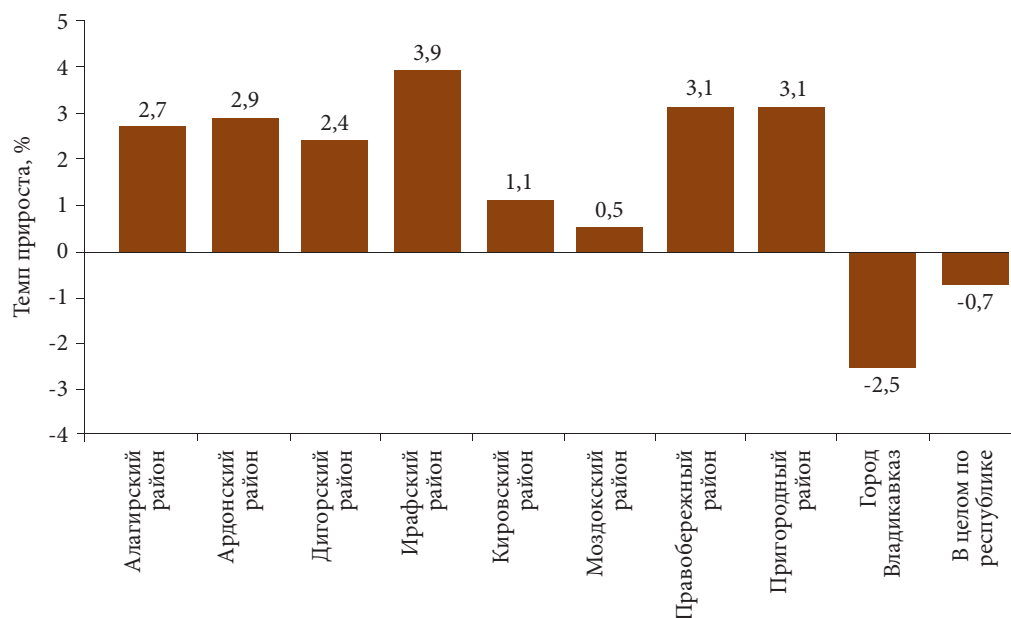


Рис. 7. Темпы прироста заболеваемости в Республике Северная Осетия – Алания

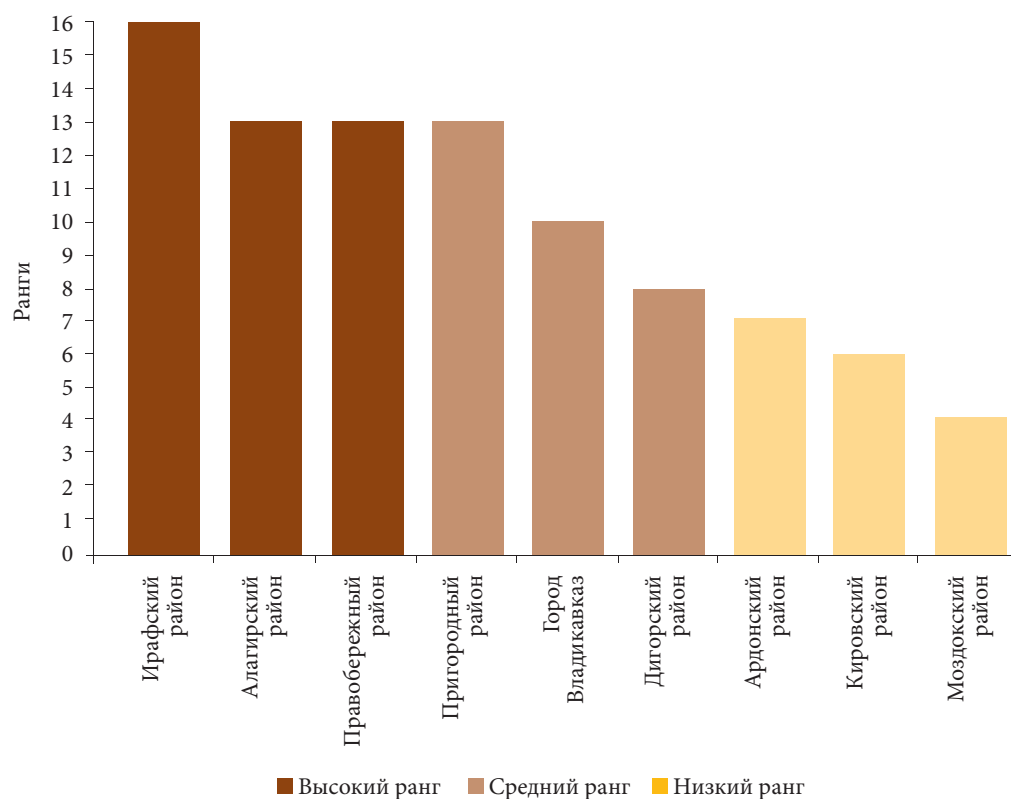


Рис. 8. Ранжирование заболеваемости в Республике Северная Осетия – Алания

ческая обстановка, особенности питания.

Детальное изучение причин динамики заболеваемости ревматическими болезнями в Республике

Северная Осетия – Алания должно способствовать выработке рекомендаций по оптимизации работы ревматологической службы данного региона. ☺

Литература

1. Заболеваемость населения России (в 2001, 2002, 2003, 2004, 2005 гг.) // Статистические материалы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. М., 2006.
2. Заболеваемость населения России (2002–2008 гг.) // Статистические материалы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. М., 2008.
3. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики // Терапевтический архив. 2009. Т. 81. № 6. С. 5–10.
4. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф., Насонова В.А. Тенденции в изменении показателей заболеваемости ревматическими болезнями населения Российской Федерации за 5-летний период (1999–2003 гг.) // Терапевтический архив. 2005. Т. 76. № 5. С. 18–22.
5. Пфлегер Б. Оценка глобального бремени костно-мышечных заболеваний // Научная-практическая ревматология. 2001. № 4. С. 4–9.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state medical expenditures and lost earnings attributable to arthritis and other rheumatic conditions – United States, 2003 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2007. Vol. 56. № 1. P. 4–7.
7. Badley E.M., Rasooly I., Webster G.K. Relative importance of musculoskeletal disorders as a cause of chronic health problems, disability, and health care utilization: findings from the 1990 Ontario Health Survey // J. Rheumatol. 1994. Vol. 21. № 3. P. 505–514.
8. Nusselder W.J., van der Velden K., van Sonsbeek J.L. et al. The elimination of selected chronic diseases in a population: the compression and expansion of morbidity // Am. J. Public. Health. 1996. Vol. 86. № 2. P. 187–194.
9. Шостак Н.А. Ревматология. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
10. Насонова В.М., Фоломеева О.М. Медико-социальные проблемы хронических заболеваний суставов и позвоночника // Терапевтический архив. 2000. Т. 72. № 5. С. 5–8.
11. Pincus T., Callahan L.F. Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol. Suppl. 1989. Vol. 79. P. 67–96.
12. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. Проблема ревматических заболеваний в России с позиции общества и пациента // Вестник Российской академии медицинских наук РАМН. 2003. № 7. С. 11–15.
13. Насонова В.А., Фоломеева О.М. Медико-социальное значение XIII класса болезней МКБ X для населения России // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 11–15.
14. Беневолевская Л.И., Бржезовская М.М. Эпидемиология ревматических болезней. М.: Медицина, 1988.
15. Хетагурова З.В., Бадоева З.А., Гурциев О.Н., Довголис А.Н. Социальные аспекты в структуре ревматических заболеваний // Сборник научных трудов № 1(II) СООАНВШ РФ. Владикавказ, 2003. С. 168–170.
16. Бадоева З.А., Аликова З.Р., Гурциев О.Н. Анализ распространенности болезней костно-мышечной системы в Республике Северная Осетия – Алания в трех возрастных группах за 5 лет (1998–2002 гг.) // Устойчивое развитие горных территорий: проблемы и перспективы интеграции науки и образования. V Международная конференция. Владикавказ, 2004. С. 387.
17. Бадоева З.А., Аликова З.Р., Хетагурова З.В. Болезни костно-мышечной системы в Республике Северная Осетия – Алания, их медико-социальное значение и пути совершенствования медицинской помощи. Информационное письмо. Владикавказ, 2006.
18. Аликова З.Р., Бадоева З.А., Хетагурова З.В. и др. Распространенность ревматических заболеваний в Республике Северная Осетия – Алания и их медико-социальное значение // Научно-практическая ревматология. 2005. № 2. С. 80–82.
19. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. Пособие для врачей. М.: Медицина, 1974.

Assessment of the Rheumatological Diseases Prevalence in the Republic of North Ossetia – Alania in the Period from 2003 to 2015

T.Z. Kozayeva¹, I.N. Totrov¹, V.N. Burenkov², G.O. Kozmava³

¹ North Ossetia State Medical Academy

² Vladimir State University

³ Tbilisi State Medical University

Contact person: Tamara Zurabovna Kozayeva, tamara2585@mail.ru

Provided data on the prevalence of diseases of the musculoskeletal system among the population of the Republic of North Ossetia-Alania in the period from 2003 to 2015. During this period, the average incidence was high. However, its manifestation varied in different administrative regions of the Republic. There is the tendency of reduction the number of such patients in cities and increase in rural areas.

Key words: rheumatological diseases, prevalence, dynamics



XIII Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество репродуктивной медицины и хирургии
- Российская ассоциация эндометриоза
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов
- Кафедра репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
(ул. Академика Опарина, д. 4)



РУКОВОДИТЕЛИ КОНГРЕССА:

- **Г.Т. Сухих**, академик РАН, профессор, директор «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- **Л.В. Адамьян**, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

С 21 по 24 января 2019 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ пройдет XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине.

Для работы в конгрессе приглашены как ведущие российские ученые и специалисты, так и зарубежные эксперты из авторитетных университетов, клиник, медицинских центров Бельгии, Франции, Италии, Испании, Великобритании, Германии, Израиля, США, Канады, Японии, Индии и других стран.

В фокусе научной программы конгресса – наиболее актуальные вопросы современной репродуктивной медицины – профилактика репродуктивных потерь; сохранение репродуктивного здоровья и качества жизни при различных заболеваниях; научные, клинические, этические и социальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий; ведение беременности высокого риска.

В рамках конгресса пройдут интерактивные прямые трансляции репродуктивной хирургии из операционных Центра; школы по лапароскопии и гистероскопии; школа «Эндометриоз и репродукция»; конкурс молодых ученых.

Будет проведено совещание главных специалистов акушеров-гинекологов Минздрава России из всех федеральных округов и регионов.

Во время конгресса будет работать выставочная экспозиция ведущих российских и зарубежных производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

Подана заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

21 января состоится специальное культурное мероприятие для участников конгресса.

Все зарегистрированные участники конгресса получат новые клинические рекомендации.

ONLINE РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТАХ:
MEDIEXPO.RU, REPRODUCTIVE-CONGRESS.RU

РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Мария Сизова

Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111), моб.: +7 (929) 646-51-66

E-mail: reg@mediexpo.ru

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ С ДОКЛАДОМ

Оргкомитет конгресса

Тел.: +7 (495) 438-40-68, +7 (495) 545-89-91

E-mail: kongrepro@mail.ru

Тезисы принимаются по e-mail: endogyn@mail.ru

до 7 декабря 2018 года

РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Вид взноса	Срок оплаты	
	До 05.12.18	С 06.12.18 по 11.01.19 и при оплате на месте
Общий регистрационный взнос	4900	7000
Для членов ОРМХ и РАЭ	3800	5000
Однодневное посещение (без портфеля делегата, без сертификата)	3000	
Для аспирантов, ординаторов, студентов, интернов (при предъявлении удостоверения, без портфеля, без сертификата)	бесплатно	
Публикация тезиса	бесплатно	

Все цены в рублях, включая НДС

реклама



Применение биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов при ревматических заболеваниях

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Роль таргетной терапии хронических иммуновоспалительных заболеваний, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), значительно возросла за последние несколько лет.

Для повышения доступности такого лечения необходимо расширять фармацевтический рынок за счет производства неоригинальных препаратов после истечения срока действия патента на оригинальные средства. В отношении ГИБП таковыми являются биоаналоги. Крупнейшие фармкомпании мира производят 20 биоаналогов ГИБП, зарегистрированных для применения при ревматических заболеваниях. В настоящее время три из них зарегистрированы в России, причем два (биоаналог ритуксимаба – препарат Ацеллбия® и биоаналог инфликсимаба) производятся российскими биофармацевтическими компаниями. В обзоре рассмотрены вопросы разработки и регистрации биоаналогов. Представлены результаты клинических исследований их эффективности при ревматических заболеваниях, проанализированы особенности назначения (выписка рецепта, перевод пациентов с оригинального препарата на неоригинальный и др.).

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, биоаналог, ревматические заболевания

Введение

Генно-инженерные биологические препараты, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), анти-В-клеточный препарат (ритуксимаб), блокатор активации Т-лимфоцитов (абатацепт), ингибитор интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаб), позволяют достаточно эффективно контролировать активность иммуновоспалительных заболеваний у пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию первой линии. Речь, в частности, идет о больших

ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА), псориазом (Пс), ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), системными болезнями соединительной ткани, воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Так, на фоне активной терапии метотрексатом (препарат первой линии) в дозе 25 мг/нед в сочетании с глюкокортикостероидами только 40–50% пациентов достигают ремиссии или низкой активности заболевания. В то же время

последующее применение таргетной терапии ГИБП или ингибиторами янус-киназы в сочетании с метотрексатом позволяет добиться успеха у 75% пациентов [1]. Роль таргетных препаратов, в частности ГИБП, значительно возросла после принятия в качестве основной цели лечения РА и других хронических иммуновоспалительных заболеваний «достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни» (Treat to Target – T2T) [2, 3], что нашло отражение в международных [4] и отечественных [5] клинических рекомендациях. Согласно данным Российского регистра больных ревматоидным артритом [6], частота назначения ГИБП составила 28,6% при средней продолжительности болезни 9,86 года.

В настоящее время вопрос о доступности ГИБП стоит очень остро. В первую очередь это связано с высокой стоимостью лечения. Так, в год на одного пациента, получающего ингибитор ФНО, тратится от 10 000 до 30 000 долл. США [7]. Это приводит к огромной нагрузке на бюджет системы здравоохранения в частности и страны в целом.

В 2017 г. в нашей стране ГИБП и таргетных синтетических препаратов было закуплено на 10 643,39 млн руб. Большая часть указанной суммы израсходована на приобретение инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА), ритуксимаба (РТМ), этанерцепта (ЭЦ) [8]. Учитывая тенденцию к повышению распространенности иммуновоспалительных забо-



леваний, в первую очередь за счет РА и спондилоартритов, в ближайшем будущем можно прогнозировать увеличение потребности в ГИБП [9].

Высокая стоимость биологических препаратов стала существенным препятствием к получению эффективного лечения в экономически нестабильных и развивающихся странах [10]. Например, в Венгрии доля пациента с РА, которые лечились биологическими препаратами, в два раза ниже, чем в странах Евросоюза [10, 11]. Одним из способов снижения стоимости лечения является производство неоригинальных препаратов (генерики, или дженерики), что возможно только по истечении срока действия патентов на оригинальные лекарственные средства. Необходимо отметить, что благодаря генерикам стоимость лечения нередко уменьшается в несколько раз.

Согласно международному стандарту, генерик – это лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату [12]. Данный термин применяется к относительно низкомолекулярным веществам, которые производятся путем традиционного химического синтеза и для которых может быть доказана идентичность основного действующего вещества (субстанции), а также биоэквивалентность фармакокинетических характеристик. К сожалению, даже в этом случае, особенно при регистрации генериков по упрощенной схеме, существует вероятность поставки на фармацевтический рынок некачественных препаратов [12, 13]. Ситуация с аналогами ГИБП значительно сложнее. В отношении неоригинальных ГИБП применяется англоязычный термин «biosimilars», то есть биологически подобные. В отечественной литературе для их обозначения используются термины «биоаналоги», «биосимиляры», «биоподобные средства»,

«воспроизведенные биологические препараты», «биофармацевтические препараты» [14].

Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ [15] введены следующие термины:

- биотехнологические лекарственные препараты – лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридного метода и метода моноклональных антител*;
- биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения.

Таким образом, согласно указанному закону аналогом термина «biosimilars» является термин «биоаналог».

ГИБП, биоаналог и биотерапевтический продукт

ГИБП относятся к белковым биофармацевтическим препаратам, которые существенно отличаются от других крупных молекул. Это вещества, получаемые не химическим, а биологическим методом с использованием специальных клеточных линий, которые культивируют в строго контролируемых условиях. Посттрансляционные модификации белковых молекул ГИБП (например, гликозилирование и образование молекулярной складчатой конформации) также должны строго контролироваться. Правильная структура белка гарантирует достижение

В настоящее время вопрос о доступности ГИБП стоит очень остро. В первую очередь это связано с высокой стоимостью лечения. Так, в год на одного пациента, получающего ингибитор ФНО, тратится от 10 000 до 30 000 долл. США. Это приводит к огромной нагрузке на бюджет системы здравоохранения в частности и страны в целом

необходимой биологической активности [16].

Молекулы ГИБП – моноклональные антитела (например, АДА) и гибридные молекулы, несущие растворимые рецепторы (например, ЭЦ). Их клинический профиль зависит от таких факторов, как конформационная структура, иммуногенность и взаимодействие с целевыми антигенами. Кроме того, он очень чувствителен к изменениям не только последовательности аминокислот, но и к молекулярным посттрансляционным изменениям, а также к наличию возможных примесей. Поскольку биоаналог не производится так же, как референтный препарат (используются другие клеточные линии, другие условия производства, может отличаться технология очистки и пр.), незначительные молекулярные различия в огромных молекулах иммуноглобулинов почти неизбежны [10]. С течением времени аналитические характеристики оригинальных ГИБП также могут существенно меняться. Это может быть обусловлено различными объективными факторами, в том числе масштабированием производства, оптимизацией процесса очистки белка [14], особенно при изменении технологии производства [17]. Поэтому процесс разработки биоаналогов значительно ближе к процессу разработки оригинального препарата,

* Соответствует понятию ГИБП в отечественной литературе.



Таблица 1. Сравнение процессов разработки и внедрения оригинального препарата и биоаналога

Этап разработки и внедрения	Референтный препарат	Биоаналог
Научная концепция и обоснование разработки препарата	+	-
Методики производства и контроля качества	+	-
Физико-химическая и биологическая аналитика	+	+
Преคลินิกa (модели, животные, фармакодинамика)	+	+
Фаза I (добровольцы – фармакокинетика, фармакодинамика)	+	+
Фаза II (доказательство эффективности)	+	-
Фаза III (подтверждение эффективности, безопасность)	+	+ Non-inferiority
Фаза IV (позиционирование, безопасность)	+	+

чем процесс разработки генерика (табл. 1).

Если сравнивать биоаналоги и генерики по их соотношению с оригинальным продуктом, то различие будет отмечаться не только в дизайне, но и в процессе производства, композиции и рецептуре [18]. В связи с невозможностью произвести абсолютный аналог референтного ГИБП биоаналогом является биотерапевтический продукт, который должен быть сопоставим с ранее лицензированным биотерапевтическим продуктом по определенным критериям [7, 15, 19–21]. Подобно генерикам биоаналоги лицензируются только после истечения срока действия патента на референтный препарат.

Генерики в отличие от биоаналогов могут быть одобрены без предоставления существенных клинических данных. Для биоаналогов проведение предрегистрационных клинических исследований фазы III обязательно [15]. При этом исследования должны быть рандомизированные, предполагать прямое сравнение референтного препарата и биоаналога, соответствовать требованию non-inferiority (препарат не должен уступать референтному препарату по параметрам эффективности и безопасности) (см. табл. 1). Уровень, свидетельствующий об отсутствии значимых различий, устанавливает регулирующий орган каждой страны в отдельности, поскольку на данный момент времени единый критерий отсутствует. В некото-

рых случаях этот уровень может быть связан со степенью снижения эффективности, которую готовы принять пациенты [10]. Различие результатов лечения по ключевым параметрам не должно отклоняться более чем на 15% ни в худшую, ни в лучшую сторону. Воспроизведенный препарат теоретически может оказаться достоверно эффективнее оригинального. Для таких препаратов используется термин «biobetter» (биологически улучшенный). В этом случае препарат должен рассматриваться как новый, оригинальный.

Несмотря на требования к сопоставимости, небольшие различия молекул биоаналогов и оригинальных препаратов неизбежны, в частности в отношении гликозилирования и конформации [7, 22]. Это потенциально может влиять на фармакодинамику, фармакокинетику и иммуногенность лекарственного средства.

Иммуногенность является важной проблемой всех биотерапевтических средств, и, по-видимому, именно незначительные молекулярные различия приводят к клинически важным различиям в иммуногенности. Белковая природа ГИБП обуславливает образование в организме пациента антител. При этом могут вырабатываться как связывающие, так и нейтрализующие антитела. Первые преимущественно повышают клиренс препарата, вторые – существенно снижают его эффективность. Антитела к препарату также могут быть причиной инфузионных ос-

ложнений и других иммунных реакций [23–25].

Биоаналоги следует отличать от биотерапевтических продуктов, для которых сопоставимость не доказывается. Для их обозначения используют термины «biomimics» («био-подражатели») или «intended copies» (предполагаемые копии) [10, 26]. Как правило, несопоставимыми являются препараты, которые не подвергались строгим оценкам и не удовлетворяют нормативным требованиям для биоаналогов [10]. Эти продукты обладают ограниченными аналитическими данными клинических испытаний, что затрудняет обоснованное сравнение их профилей безопасности и эффективности с таковыми референтных средств. В некоторых странах с менее строгими нормативными требованиями для регистрации лекарственных средств несопоставимые препараты выпускают на фармацевтический рынок без предварительного проведения клинических исследований или раскрытия степени их биоподобия [10]. Применение таких препаратов в Российской Федерации не должно допускаться.

Современные биоаналоги

В связи с тем что срок действия значительного числа патентов на биологические агенты уже истек или истекает в ближайшие годы, количество биоаналогов постоянно будет увеличиваться. В таблице 2 приведены последние официальные данные о биоаналогах, зарегистрированных для лечения ревматических заболеваний в России, Евросоюзе и США [27–30]. В настоящее время крупнейшие фармацевтические компании мира производят восемь биоаналогов ИНФ, шесть – РТМ, четыре – АДА (еще четыре предварительно одобрены для регистрации в Евросоюзе), два – ЭЦ. В отношении всех этих препаратов получены достаточно объемные данные, подтверждающие их сопоставимость с референтными продуктами. Так, для первого из зарегистрированных в мире биоаналогов из класса моноклональных антител – ИНФ СТ-Р13 (в России зарегистрирован под торговым



Таблица 2. Биоаналоги ГИБП, зарегистрированные в Российской Федерации, Евросоюзе и США для лечения ревматических заболеваний

МНН	Биоаналог (коммерческое название)	Место и дата регистрации, номер	Показания	Производитель
Инфликсимаб	Remsuma	Евросоюз, 10 сентября 2013 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Celltrion
	Inflectra	Евросоюз, 10 сентября 2013 г. США, апрель 2016 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Hospira
	Flixabi	Евросоюз, 26 мая 2016 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Samsung Bioepis
	Фламмэгис	Россия, 6 июля 2015 г., ЛП-003075	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Celltrion
	Renflexis	США, апрель 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Merck & Co. Samsung Bioepis
	Ixifi	США, декабрь 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Pfizer
	Инфликсимаб	Россия, 15 января 2018 г., ЛП-004634	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Биокад
	Zessly	Евросоюз, 24 мая 2018 г.	РА, АС, ПсА, БК, НЯК	Sandoz
Ритуксимаб	Ацеллбия	Россия, 4 апреля 2014 г., ЛП-002420	РА, ГПА, МПА, ХЛЛ, НХЛ	Биокад
	Truxima	Евросоюз, 17 февраля 2017 г.	РА, ГПА, МПА, ХЛЛ, НХЛ	Celltrion
	Riximyo	Евросоюз, 15 июня 2017 г.	РА, ГПА, МПА, ХЛЛ, НХЛ	Sandoz
	Rixathon	Евросоюз, 19 июня 2017 г.	РА, ГПА, МПА, ХЛЛ, НХЛ	Sandoz
	Ritemvia	Евросоюз, 13 июля 2017 г.	ГПА, МПА, НХЛ	Celltrion
	Rituzena (Tuxella)	Евросоюз, 13 июля 2017 г.	ГПА, МПА, НХЛ	Celltrion
Адалimumаб	Amgevita*	США, сентябрь 2016 г. Евросоюз, 22 марта 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК, ЮРА	Amgen
	Solymbic	Евросоюз, 22 марта 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК, ГТ	Amgen
	Imraldi	Евросоюз, 24 августа 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК, ГТ, увеит	Samsung Bioepis
	Cyltezo*	США, август 2017 г. Евросоюз, 10 ноября 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, ГТ, БК, НЯК, увеит, ЮРА	Boehringer Ingelheim
	Halimatoz**	Евросоюз, 1 июня 2018 г.	РА, АС, ПсА, Пс, ГТ, увеит, ЮРА	Sandoz
	Hefiya**	Евросоюз, 1 июня 2018 г.	АС, Пс, ГТ, увеит, ЮРА	Sandoz
	Hyrimoz**	Евросоюз, 1 июня 2018 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК, ГТ, увеит, ЮРА	Sandoz
	Hulio**	Евросоюз, 26 июля 2018 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК, ГТ, увеит	Mylan/Fujifilm Kyowa Kirin Biologics
Этанерцепт	Benepali	Евросоюз, 14 января 2016 г.	РА, АС, ПсА, Пс	Samsung Bioepis
	Erelzi	США, август 2016 г. Евросоюз, 27 июня 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, ЮРА	Sandoz

* Выведение на рынок США приостановлено по юридическим причинам.

** Предварительное положительное решение Европейского комитета по медицинским продуктам для применения у человека.

Примечание. БК – болезнь Крона, НЯК – неспецифический язвенный колит, ХЛЛ – хронический В-клеточный лимфолейкоз, НХЛ – неходжкинская лимфома, ГТ – гнойный гидраденит.

наименованием Фламмэгис®) проведена серия рандомизированных клинических исследований при РА и АС [31–36], в которых в том числе была продемонстрирована безопасность перевода пациентов с оригинального препарата на неоригинальный.

Перевод пациентов с оригинального препарата на биоаналог

Вопрос о возможности и целесообразности перевода пациентов с оригинального препарата на

биоаналог является одним из наиболее болезненных и широко обсуждаемых. Взаимозаменяемость является стандартом для генериков. Однако в отношении биоаналогов ГИБП данную ситуацию следует рассматривать как перевод с одного препарата группы на другой препарат этой же группы [10]. Это может иметь клиническое значение, например, у пациентов, получающих ингибиторы ФНО. Если один препарат неэффективен, второй может быть эффективным, но если лечение вторым препаратом

неэффективно, любой другой ингибитор ФНО с большой вероятностью будет неэффективным. В этом случае биоаналог может считаться вторым ингибитором ФНО, и при неудаче возможность переключения на следующий ингибитор ФНО практически исключена [7].

Вопросы взаимозаменяемости

Согласно предварительным рекомендациям Ассоциации ревматологов России [14], при назначении оригинальных препаратов и биоаналогов следует указывать



их торговое наименование, а не международное непатентованное название (МНН). Это необходимо для того, чтобы избежать автоматической (или случайной) замены референтного препарата на биоаналог в аптечной сети, отслеживать эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата в рамках фармаконадзора.

В медицинской документации помимо МНН следует указать торговое наименование ГИБП, а также факт перевода с оригинального препарата на биоаналог [37, 38]. Несмотря на очевидные экономические преимущества, автоматически заменять оригинальные ГИБП на их биоаналоги не рекомендуется.

Взаимозаменяемость препаратов устанавливается на основании полученной доказательной базы в отношении эквивалентности эффективности, безопасности, иммуногенности.

Без сомнений, биоаналоги, характеризующиеся высокой сопоставимостью с референтными препаратами, могут быть взаимозаменяемыми, как это зачастую происходит в реальной практике. В то же время необходимо учитывать три важных аспекта:

- 1) если референтный препарат и биоаналог признаются взаимозаменяемыми в одном случае, то при регистрации в будущем другого биоаналога другого производителя он также должен быть признан взаимозаменяемым;
- 2) аналогичным образом должна быть допущена взаимозаменяемость биоаналогов внутри одного МНН. Например, переход с одного биоаналога инфликсимаба на другой (другого производителя), что может иметь место в настоящее время в нашей стране (см. табл. 2);
- 3) замена референтного препарата на биоаналог и переключение с одного биоаналога на другой ассоциируется с большей ответственностью врача, чем в случае низкомолекулярных генериков. Замена производится не на абсолютно аналогичный.

Авторы полагают, что врач должен иметь право выписывать рецепт как по торговому названию, так и по МНН, поскольку это отражает реальную практику. При первичном назначении ГИБП по согласованию с пациентом из соображений повышения доступности препарат может быть выписан по МНН, поскольку в этой ситуации ни один из вариантов препарата (оригинальный либо один из биоаналогов) не имеет преимуществ. В случае продолжения терапии возможен перевод пациента с одного препарата на другой (в том числе с биоаналога на оригинальный) одного класса. Однако он может быть нецелесообразен по организационным соображениям. В этом случае врач должен иметь право выписать рецепт по торговому названию.

Конечно, необходимо учитывать, что с юридической точки зрения аспекты, связанные с выпиской рецептов по торговому наименованию, противоречат текущим нормативным актам Российской Федерации. Очевидно, что в данном случае правовая база деятельности врача требует обсуждения и доработки.

Таким образом, вопросы, связанные с заменой оригинальных ГИБП на биоаналоги и переключением с одного биоаналога на другой, требуют дополнительного рассмотрения и достижения консенсуса специалистов.

Согласно рекомендациям экспертов Международной федерации фармацевтических производителей и ассоциаций, замена оригинального препарата на биоаналог допустима при выполнении следующих условий [37]:

- врач, назначающий лечение, должен иметь возможность установить, какой конкретный препарат будет выдан пациенту, и его решение должно исходить в первую очередь из медицинских соображений;
- врач должен принимать решение о переводе с одного биологического препарата на другой только после обсуждения этого вопроса с пациентом, при этом

в процессе лечения необходимо обеспечить адекватный мониторинг состояния больного.

В некоторых ситуациях замена оригинального препарата на биоаналог не рекомендуется [37]. К таковым относятся потеря эффективности, непереносимость (в этом случае лучше перейти на препарат другой группы), риск дискредитировать препараты данной группы в глазах пациента.

Необходимо отметить, что все вопросы, связанные с заменой референтного препарата на биоаналог, относятся исключительно к официально зарегистрированным по соответствующим показаниям и доказавшим свою сопоставимость препаратам (собственно биоаналогам) и ни в коей мере не относятся к биомимикам (intended copies). Последние не могут считаться сопоставимыми и взаимозаменяемыми. Как уже было сказано выше, по мнению авторов, клиническое применение таких препаратов в Российской Федерации не должно допускаться.

Экстраполяция показаний

Еще один важный вопрос, связанный с применением оригинальных и неоригинальных препаратов, – экстраполяция показаний. Если референтный продукт имеет более одного показания к применению, эффективность и безопасность биоаналога должны быть подтверждены в отдельности для каждого из заявленного показаний. В то же время на практике возможны ситуации, когда биоаналог зарегистрирован по всем показаниям, имеющимся у референтного средства, но сопоставимость первого и второго доказана только в отношении одной-двух нозологий.

Экстраполяция показаний является важным преимуществом препарата и в отношении стоимости лечения [38].

Необходимость экстраполяции показаний поддержана экспертами Всемирной организации здравоохранения. Для ее подтверждения должны быть выполнены следующие условия [30]:



- для определения потенциальных различий между продуктами используется чувствительная модель клинических испытаний;
- механизмы действия при изучаемой патологии и экстраполированной одинаковы;
- безопасность и иммуногенность биоаналога достаточно охарактеризованы, и нет никаких уникальных/дополнительных проблем с безопасностью в случае экстраполяции;
- наличие убедительных аргументов в пользу того, что эффективность при изучаемой патологии может быть экстраполирована на другие заболевания.

К дополнительным факторам, которые следует учитывать для обоснования экстраполяции, относятся клинический опыт использования референтного продукта, различие профиля безопасности/иммуногенности между терапевтическими показаниями (с одной стороны, сопутствующие заболевания, терапия и иммунологический статус пациента, с другой – реакции, связанные с клетками-мишенями (например, лизис опухолевых клеток)), степень, в которой функциональные фрагменты молекулы могут характеризоваться и сравниваться [39]. В этом случае экстраполяция показаний рациональна, поскольку позволяет избежать ненужной траты времени и средств на проведение дополнительных исследований.

Российские биоаналоги

В настоящее время в России доступны три биоаналога ГИБП (см. табл. 2). Первым биоаналогом, зарегистрированным в нашей стране для лечения ревматических заболеваний, стал ИНФ СТ-Р13 (Фламмегис®). На момент регистрации были опубликованы результаты рандомизированных исследований о его применении у пациентов с РА и АС [31–36]. В отношении других показаний (Пс, ПсА, ВЗК) проведена экстраполяция.

Последние годы ряд крупных фармацевтических компаний нашей страны начали развивать направле-

ние биофармации («Фармстандарт», «Р-Фарм», «Биокад»). В разработке биоаналогов наиболее продвинулась компания «Биокад», производящая РТМ и ИНФ.

Предрегистрационные исследования российских биоаналогов полностью соответствовали международным стандартам. Созданные биоаналоги прошли аналитический этап, этап доклинических испытаний и клинических исследований на чувствительной и гомогенной популяции пациентов. Кроме того, уже имеется опыт клинического применения BCD-020 (РТМ) по гематологическим показаниям [40]. Необходимо отметить, что автоматическая экстраполяция ревматологических показаний с оригинального препарата была неправомерна по причине различия мишеней: CD20⁺-клетки опухоли при лимфопролиферативных заболеваниях и определенный пул интактных В-лимфоцитов при ревматических нозологиях.

Для оценки эффективности, безопасности и иммуногенности российского биоаналога РТМ при лечении РА были проведены многоцентровые клинические исследования фазы III – BIORA и ALTERRA [41, 42]. Согласно результатам исследования BIORA профиль безопасности оригинального препарата РТМ (Мабтера®, компания «Рош-Москва») и биоаналога (Ацеллбия®, компания «Биокад»), используемых в качестве второй линии биологической терапии у пациентов с РА, оказался сопоставимым, иммуногенность препаратов оставалась низкой. Полученные результаты свидетельствуют о биологическом сходстве препаратов Мабтера® и Ацеллбия®. Перевод пациентов с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не влиял отрицательно на показатели эффективности, безопасности и иммуногенности [41].

Результаты исследования ALTERRA свидетельствуют о более высокой эффективности в качестве первой линии терапии РА препарата Ацеллбия® в сочетании с метотрек-

сатом по сравнению с применением только метотрексата [42]. В целом препарат продемонстрировал достаточную сопоставимость с референтным препаратом и в настоящее время активно применяется в ревматологической практике по зарегистрированным показаниям – РА, гранулематоз с полиангиитом (ГПА), или болезнь Вегенера, микроскопический полиангиит (МПА) [43].

В 2018 г. зарегистрирован российский биоаналог ИНФ BCD-055 (компания «Биокад»). Изучение BCD-055 проводилось в рамках доклинических испытаний и клинических исследований (ASART-1, ASART-2, LIRA). Данный препарат сравнивали с референтным препаратом Ремикейд® (компания «МСД Фармасьютикалс»).

Фармакокинетика, эффективность и безопасность BCD-055 изучались в многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях фаз I и III. Участниками исследований стали пациенты с активным АС [44]. В исследовании ASART-1 (фаза I) оценивали фармакокинетическую эквивалентность и безопасность препаратов BCD-055 и Ремикейд®, в исследовании ASART-2 (фаза III) – их эффективность и безопасность. Пациенты были рандомизированы (в исследовании ASART-1 в соотношении 1:1, в исследовании ASART-2 – 2:1) на две группы: получавшие BCD-055 или оригинальный препарат в дозе 5 мг/кг на нулевой, второй и шестой неделях, затем каждую восьмую неделю.

В анализ результатов по фармакокинетике (ASART-1) включен 81 пациент, в анализ эффективности и безопасности (ASART-2) – 199. Параметры фармакокинетики BCD-055 были эквивалентны таковым оригинального ИНФ. Ответа ASAS 20 на 30-й неделе достигли 81,30 и 67,74% пациентов групп BCD-055 и Ремикейда (p=0,061). При анализе дополнительных конечных точек (индексы BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, показатели качества жизни, экскурсия грудной клетки, счет патологически



Разработка биоаналогов – это магистральный путь развития мировой биофармацевтической индустрии. Внедрение в практику препаратов, полный цикл производства которых осуществляется на территории Российской Федерации, при этом полностью отвечающих высоким стандартам и соответствующих зарубежным референтным медикаментозным средствам, является чрезвычайно важным для повышения качества оказания медицинской помощи больным тяжелыми иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

измененных суставов) достоверных различий между группами не выявлено. В период наблюдения нежелательные реакции были зарегистрированы у 48,48 и 58,21% пациентов в группах BCD-055 и Ремикейда (различия недостоверны).

В обобщенный анализ результатов [45] исследований ASART-1, ASART-2, LIRA были включены пациенты с активным АС и РА: 91, 198 и 195 соответственно (сравнительное исследование, проведенное в России и Белоруссии). BCD-055 не уступал оригинальному ИНФ как у пациентов с РА, так и у больных АС: ответ ACR 20 к 14-й неделе был достигнут у 75,83% пациентов в группе BCD-055 и у 74,19% больных в группе Ремикейда ($p=0,951$), ответ ASAS 20 к 30-й неделе – у 81,30 и 67,74% соответственно ($p=0,061$).

Результаты исследования ASART-2 продемонстрировали достижение ASAS 20/ASAS 40 на 14-й, 30-й и 54-й неделях у сопоставимого числа пациентов ($p > 0,05$) [47]. На 54-й неделе доля пациентов, получавших BCD-055 и Ремикейд® и достигших ASAS 20, в популяции ИТТ (Intention to Treat) составила 67,42 и 52,24% ($p=0,053$), в популяции РР (Per Protocol) – 80,91 и 68,63% ($p=0,128$). Достижение ASAS 40 в группах BCD-055 и Ремикейда наблюдалось у 53,03 и 38,81% пациентов в популяции ИТТ ($p=0,081$), у 63,64 и 50,98% – в популяции РР ($p=0,177$).

По количеству пациентов со связывающими и нейтрализующими антителами к препарату группы также были сопоставимы: в группе BCD-055 – 21,26 и 3,15% ($p=0,920$), в группе Ремикейда – 20,63 и 6,35% ($p=0,443$) соответственно.

В ходе исследования зафиксирован один летальный исход в группе исследуемого препарата. Необходимо отметить, что он не был связан с проводившимся лечением.

Частота выявления и профиль иммуногенности в обеих группах не различались, так же как частота выбывания пациентов из исследования по причине развития нежелательных реакций. Большинство зафиксированных побочных явлений характеризовались как легкие и средние.

Российский биоаналог ИНФ зарегистрирован для лечения РА, АС, ПсА, Пс, ВЗК, то есть по всем показаниям, имеющимся у референтного препарата.

Таким образом, биоаналоги РТМ и ИНФ, применяющиеся в Российской Федерации, обладают высокой сопоставимостью с оригинальными препаратами, их эффективность и безопасность доказаны.

Заключение

Несомненно, введение в клиническую практику биоаналогов позволит снизить стоимость лечения и сделать его доступным для многих пациентов. Подтверждением тому служит опыт Евросоюза. Так, в странах Евросоюза различие цен производителей биоаналогов и оригинальных препаратов (этанерцепта, ритуксимаба и инфликсимаба) составило 31–39%, розничные цены – 11–143% [46]. Проведенный в России анализ [8] показал, что использование одного только биоаналога РТМ (препарат Ацеллбия®, компания «Биокад») для новых пациентов и пациентов, у которых терапия ГИБП оказалась недостаточно эффективной, позволяет существенно снизить затраты государства на лечение. Уменьшение нагрузки на бюджет в трехлетней перспективе составит от 6% в системе общего медицинского страхования до 13% по региональной льготе (с учетом сохранения цены биоаналога на среднем уровне 2017 г.). Это позволит высвободить более 1,5 млрд руб.

Таким образом, разработка биоаналогов – это магистральный путь развития мировой биофармацевтической индустрии. Внедрение в практику препаратов, полный цикл производства которых осуществляется на территории Российской Федерации и которые в полной мере отвечают высоким стандартам, а также соответствуют зарубежным референтным медикаментозным средствам, является чрезвычайно важным для повышения качества оказания медицинской помощи больным тяжелыми иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. ☺

Литература

1. Aletaha D., Smolen J.S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review // JAMA. 2018. Vol. 320. № 13. P. 1360–1372.
2. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations

of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 4. P. 631–637.

3. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 3–15.



4. 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.
5. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1) // *Научно-практическая ревматология.* 2014. Т. 52. № 5. С. 477–494.
6. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение 1) // *Научно-практическая ревматология.* 2015. Т. 53. № 5. С. 472–484.
7. Dorner T., Strand V., Castaneda-Hernandez G. et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 3. P. 322–328.
8. Древаль Р.О. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом // *Современная ревматология.* 2018. Т. 12. № 2. С. 58–63.
9. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56. № 1. С. 15–21.
10. Castañeda-Hernández G., Szekanecz Z., Mysler E. et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies // *Joint Bone Spine.* 2014. Vol. 81. № 6. P. 471–477.
11. Szekanecz Z. Biosimilar drugs in rheumatology – the clinician's dilemma. *Orvostovábbképző Szemle,* 2013.
12. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // *РМЖ.* 2008. Т. 16. № 5. С. 333–336.
13. Белоусов Ю.Б. Дженирики – мифы и реалии // *Remedium.* 2003. № 7–8. С. 4–9.
14. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 6. С. 628–640.
15. Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон „Об обращении лекарственных средств“» // www.kremlin.ru/acts/bank/39223.
16. Ebbers H.C., Crow S.A., Vulto A.G. et al. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars // *Nat. Biotechnol.* 2012. Vol. 30. № 12. P. 1186–1190.
17. Kay J. Biosimilars: a regulatory perspective from America // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13. № 3. P. 112.
18. Strober B.E., Armour K., Romiti R. et al. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: what the dermatologist needs to know // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. Vol. 66. № 2. P. 317–322.
19. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009 // www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.
20. European Medicines Agency (EMA) Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
21. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar.
22. Scheinberg M.A., Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology – ‘O brave new world’ // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012. Vol. 8. № 7. P. 430–436.
23. Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика // *Современная ревматология.* 2009. Т. 3. № 1. С. 67–72.
24. Aikawa N.E., de Carvalho J.F., Almeida Silva C.A., Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 38. № 2–3. P. 82–89.
25. Bito T., Nishikawa R., Hatakeyama M. et al. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 170. № 4. P. 922–929.
26. Kabir E.R., Moreino S.S., Sharif Siam M.K. An empirical analysis of the perceived challenges and benefits of introducing biosimilars in Bangladesh: a paradigm shift // *Biomolecules.* 2018. Vol. 8. № 3. pii: E89.
27. Государственный реестр лекарственных средств // grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx.
28. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI). Biosimilars approved in Europe // www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe.
29. Epstein M. Food and Drug Administration guidances on biosimilars: an update for the gastroenterologist // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2018. Vol. 11. ID 1756284818799600.
30. Kos I.A., Azevedo V.F., Neto D.E., Kowalski S.C. The biosimilars journey: current status and ongoing challenges // *Drugs Context.* 2018. Vol. 7. ID 212543.
31. Yoo D.H., Hrycaj P., Miranda P. et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 10. P. 1613–1620.
32. Yoo D.H., Racewicz A., Brzezicki J. et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study // *Arthritis Res. Ther.* 2016. Vol. 18. № 82.
33. Yoo D.H., Prodanovic N., Jaworski J. et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 2. P. 355–363.

Ревматология



34. Park W., Hrycaj P., Jeka S. et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 10. P. 1605–1612.
35. Park W., Yoo D.H., Jaworski J. et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study // *Arthritis Res. Ther.* 2016. Vol. 18. P. 25.
36. Park W., Yoo D.H., Miranda P. et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 2. P. 346–354.
37. www.ebe-biopharma.eu/publication/ebe-efpia-and-ifpma-position-paperconsiderations-for-physicians-on-switching-decisions-regarding-biosimilars.
38. Feagan B.G., Choquette D., Ghosh S. et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars // *Biologicals.* 2014. Vol. 42. № 4. P. 177–183.
39. Weise M., Kurki P., Wolff-Holz E. et al. Biosimilars: the science of extrapolation // *Blood.* 2014. Vol. 124. № 22. P. 3191–3196.
40. Алексеев С.М., Капланов К.Д., Иванов Р.А., Черняева Е.В. Современный подход к разработке и исследованию биоаналогов на примере первого российского препарата моноклональных антител – Ацеллбия® (ритуксимаб) // *Исследования и практика в медицине.* 2015. Т. 2. № 1. С. 8–12.
41. Насонов Е.Л., Зонова Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования фазы III препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIOIRA) // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 5. С. 510–519.
42. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зонова Е.В. и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA) // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55. № 4. С. 351–359.
43. Новиков П.И., Зыкова А.С., Щеголева Е.М. и др. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биоаналога ритуксимаба при АНЦА-ассоциированных васкулитах // *Клиническая фармакология и терапия.* 2018. Т. 27. № 2. С. 38–42.
44. Каратеев Д.Е., Мазуров В.И., Зонова Е.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепо-клинических исследований I и III фазы) // *Современная ревматология.* 2017. Т. 11. № 3. С. 14–25.
45. Лиля А.М., Мазуров В.И., Зонова Е.В. и др. Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2 // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56. № 3. С. 293–301.
46. Manova M., Savova A., Vasileva M. et al. Comparative price analysis of biological products for treatment of rheumatoid arthritis // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 1070.

Biosimilars in the Management of Rheumatic Diseases

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry Evgenyevich Karateev, dekar@inbox.ru

The role of targeted therapy for chronic immuno-inflammatory diseases, including biological drugs (biologics), has increased significantly over the past few years. One of the most important tools in terms of increasing the availability of new treatment options is to expand the market by producing non-original drugs after the expiration of the patent protection of original medications. Regarding the biologics, these are biosimilars (in Russian equivalent is the term “bioanalogs”). The world's largest pharmaceutical companies currently produce 20 biosimilars registered for use in rheumatic diseases, of which 3 biosimilars are approved in Russia, 2 of them (rituximab biosimilar and Acellbia®, infliximab biosimilar) are produced by the Russian biopharmaceutical company. The review describes the main features of the development and registration of biosimilars, the results of clinical studies in rheumatic diseases, and the features of application in the practice of a rheumatologist (prescription, switching, etc.).

Key words: biological drugs, bioanalogs, rheumatic diseases

АЦЕЛЛБИЯ®

ритуксимаб

Биоаналог
разработан
в соответствии
с рекомендациями
EMA¹

☞ Показания к применению
в ревматологии:²

- Ревматоидный артрит²
- Гранулематоз Вегенера
и микроскопический полиангиит³

☞ Полный цикл разработки
и производства в России

Форма выпуска:

концентрат для приготовления
раствора для инфузии

Дозировки:

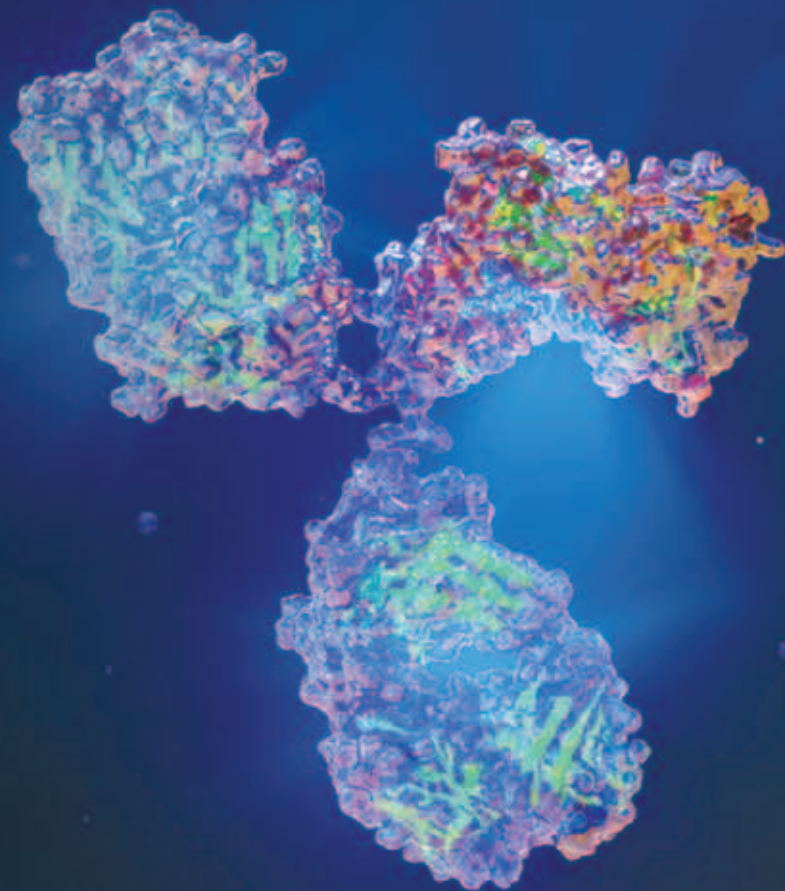
500 мг (10 мг/мл) флакон №1
300 мг (10 мг/мл) флакон №1
100 мг (10 мг/мл) флакон №2

¹EMA — European Medicines Agency/Европейское Агентство по Лекарственным Средствам.

²Среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

³Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита в комбинации с глюкокортикостероидами.

⁴Инструкция по медицинскому применению препарата Ацеллбия® ЛПО02420-270117.





Вопросы ранней диагностики и лечения остеоартрита, развившегося у больных ревматоидным артритом

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Е.А. Трофимов, А.С. Трофимова

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

В структуре коморбидной патологии при ревматоидном артрите (РА) на долю остеоартрита (ОА) приходится 50,7%. Высокой диагностической способностью в отношении выявления ОА на ранних стадиях обладает Т2-картирование суставного хряща. Основным методом профилактики формирования ОА у пациентов с РА считаются снижение активности основного заболевания и предупреждение деструкции суставов.

Последние достигаются назначением патогенетической терапии.

Выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью при РА обладает нимесил. Нимесил преимущественно ингибирует циклооксигеназу 2. Кроме того, он характеризуется хорошим профилем гастроудоденальной переносимости и кардиоваскулярной безопасности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, вторичный остеоартрит, нимесулид, Нимесил

Введение

У больных ревматоидным артритом (РА) старше 40 лет среди коморбидных патологий доминирует остеоартрит (ОА) – 50,7% случаев. У 71,5% пациентов он развивается через один – пять лет после дебюта РА, у 70,1% из них носит вторичный характер, то есть является осложнением РА [1, 2]. Частота встречаемости ОА увеличивается у лиц, не достигающих эффекта от терапии РА [3]. Это свидетельствует о том, что РА является независимым фактором риска развития и прогрессирования ОА. Механизмы формирования вторичного ОА представлены на рис. 1 [4].

В исследованиях J. Naschka и соавт. (2016) [5] выявлена корреляция между общим количеством эрозий при РА и количеством остеофитов ($p < 0,001$), размером эрозий и остеофитов ($p < 0,001$), количеством

остеофитов и возрастом больных ($p < 0,001$), количеством остеофитов и активностью РА ($p = 0,001$), количеством остеофитов и значениями по опроснику оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire – HAQ) ($p = 0,013$). Исследователи также отметили, что количество ($p = 0,033$) и размер ($p < 0,001$) остеофитов значительно увеличивались у больных с длительным течением РА.

И.А. Стародубцева и соавт. (2015) [2] установили факторы риска развития вторичного ОА у пациентов с РА. К таковым были отнесены высокая активность патологии по индексу активности болезни (Disease Activity Score – DAS) 28 на момент проведения исследования и в анамнезе (отношение риска (ОР) 1,6; $p < 0,01$), утренняя скованность > 120 минут (ОР 2,1; $p < 0,01$), боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 50 мм (ОР 1,7; $p < 0,01$), возраст ≥ 40 лет (ОР 1,14;

$p < 0,01$), индекс массы тела > 25 кг/м² (ОР 1,54; $p < 0,01$), общий холестерин > 5 ммоль/л (ОР 1,57; $p < 0,01$), внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС) в анамнезе (ОР 2,0; $p < 0,01$). Сочетание указанных факторов ассоциировалось с повышением риска развития вторичного ОА в два раза. У 92% больных с вторичным ОА отмечалось снижение качества жизни по HAQ [2].

В отличие от первичного ОА вторичный развивается в более молодом возрасте, дегенеративные изменения носят полиартикулярный характер [6]. Хроническое течение РА с выраженной тенденцией к прогрессированию деструкции суставов может приводить не только к развитию, но и прогрессированию вторичного ОА. Как следствие, ранняя инвалидизация и снижение качества жизни.

Диагностика

Общепризнанным методом диагностики вторичного ОА при РА является магнитно-резонансная томография (МРТ) коленного сустава с акцентом на суставной хрящ, которая предполагает получение Т2- и протонно-взвешенных изображений с применением программ жироподавления и T1-взвешенных градиентных последовательностей [7]. Использование подобного протокола обследования оказывается недостаточно эффективным, особенно в дебюте ОА.

Основными методами, позволяющими проводить оценку хрящевой ткани на этапе изменения структуры и концентрации коллагена, протеогликанов и межклеточной жидкости, являются картирование суставного



хряща T2, T1 (T1rho) - количественное измерение толщины и объема суставного хряща, а также отсроченное МР-контрастирование суставного хряща препаратами гадолиния (dGERMIC).

T2-картирование – это магнитно-резонансное исследование с последующей реконструкцией и построением цветных T2-карт. В основе T2-картирования суставного хряща лежит многосрезовое мультиспин-эхо (минимум семь). В среднем продолжительность подобной программы на томографе 3,0 T составляет от четырех до семи минут.

Количественная оценка времени T2-релаксации – неинвазивный маркер дегенерации суставного хряща, так как этот параметр зависит от степени гидратации ткани и ее биохимического состава. T2-релаксация отражает способность молекул водорода к перемещению и межмолекулярному энергетическому взаимодействию в хрящевом матриксе и напрямую зависит от микроскопической подвижности системы. В неизменном суставном хряще большая часть воды находится в связанном состоянии с окружающими макромолекулами, что обуславливает низкую интенсивность МР-сигнала в последовательностях с длинным временем эхо, то есть на T2-взвешенных изображениях (табл.). Нарушение структуры протеогликан-коллагенового комплекса и анизотропное распределение Col2a1 приводят к уменьшению микровязкости и увеличению содержания свободной жидкости в матриксе. Повышение гидрофильности хряща обуславливает увеличение времени T2-релаксации.

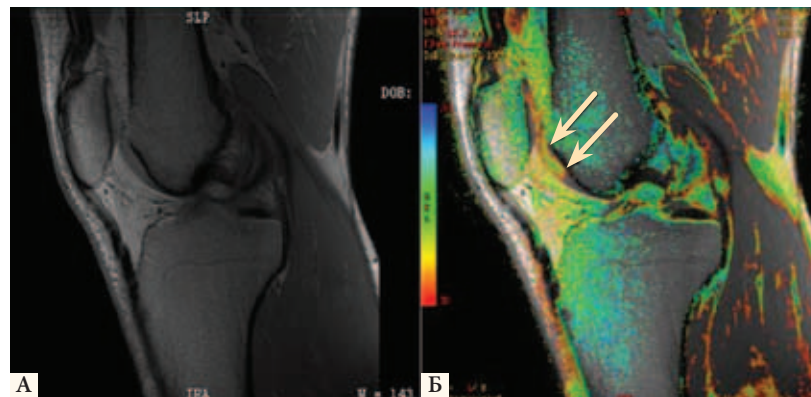
Иммобилизация водных протонов в хрящевой ткани с помощью матрикса «коллаген – протеогликан» способствует затуханию сигнала T2, в то время как подвижные водные протоны синовиальной жидкости сохраняют высокий сигнал T2. Потеря коллагена и протеогликанов при дегенерации хряща увеличивает подвижность молекул воды, вследствие чего интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях повышается. Таким образом, время релаксации T2 – это значение, харак-



Рис. 1. Патогенетические механизмы вторичного ОА при РА

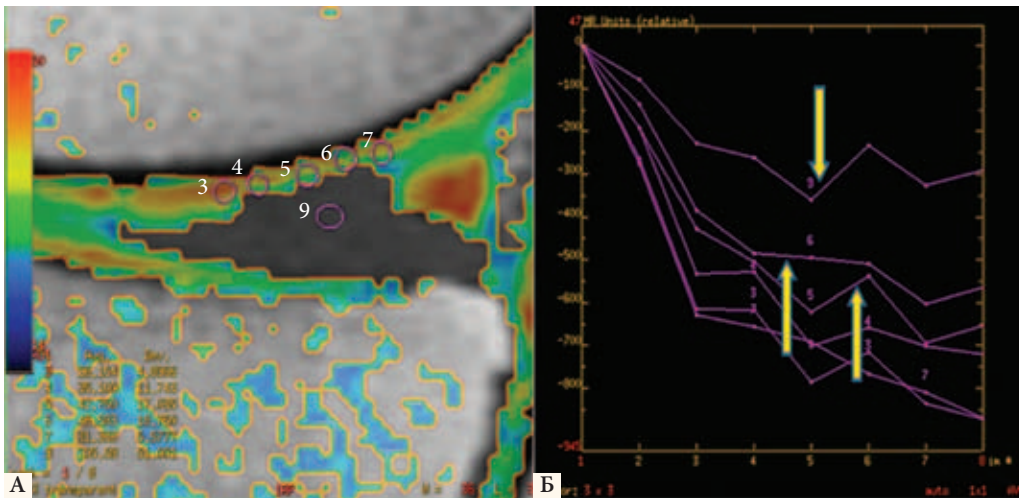
Физико-технические параметры, использованные при проведении T2-картирования хряща коленного сустава

Параметр	Описание
Повторение времени	1500 мс
Время эхо	8,8; 17,6; 26,5; 35,3; 44,1; 52,9; 61,8; 70,6 мс
Угол поворота	90°
Ширина полосы пропускания	31,3 кГц
Поле обзора	16 см
Матрица	320 × 192 мм
Толщина срезов	1,0 мм
Расстояние между срезами	1,5 мм



Примечание. Стрелками обозначены отек гиалинового хряща и изменение субхондральной кости, не обнаруженные при обычной МРТ.

Рис. 2. Изображение коленного сустава пациента с ранним ОА (А – МРТ, Б – МРТ с T2-картированием)



Примечание. Синий цвет – неизмененный хрящ, красный – участки хондромалиции. Участки максимального истончения хряща (графики 5 и 6) приближаются по своим МР-характеристикам к воде (график 9), то есть время T2-релаксации увеличивается.

Рис. 3. T2-карта (А) и график (Б) зависимости времени T2-релаксации от времени эхо



Рис. 4. Алгоритм лучевой диагностики раннего ОА

теризующее анизотропию распределения коллагена и гидрофильность хрящевой ткани сустава (рис. 2) [4]. По мнению большинства авторов, поражение костного мозга в виде отека (остеита) является одним из наиболее значимых факторов прогрессирования ОА.

По нашим данным, время T2-релаксации составляет 27–29 мс для неизмененного хряща и 31–34 мс для участков хондромалиции (рис. 3). Преимущества T2-картирования суставного хряща заключаются в том, что это полностью неинвазивный метод, не требующий вве-

дения контрастирующих веществ. Он может дополнять стандартный объем импульсных последовательностей, имеет высокую диагностическую значимость на ранних этапах развития гонартроза. Анализ данных в отношении чувствительности и специфичности разных методов лучевой диагностики раннего ОА позволяет предположить, что каждый из методов обладает своей точкой приложения в диагностике структурных повреждений гиалинового хряща, что в совокупности позволяет верифицировать минимальные проявления ОА (рис. 4) [7].

Профилактика и лечение вторичного остеоартрита

Патогенетическая терапия РА позволяет снизить активность и препятствует деструкции суставов. Поэтому ее можно считать основой профилактики формирования вторичного ОА.

Патогенетическими средствами при ОА считаются метотрексат, лефлуноמיד, сульфасалазин, генно-инженерные биологические препараты. Однако, учитывая роль воспаления в развитии вторичного ОА, важнейшей составляющей его лечения являются противовоспалительные препараты, преимущественно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Доказано, что непрерывное их применение позволяет лучше контролировать симптомы ОА, чем использование по требованию [8].

Противовоспалительное и анальгетическое действие большинства НПВП реализуется за счет подавления активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин, тромбосан. На сегодняшний день идентифицированы две ее изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Они играют разную роль в регуляции физиологических адапционных и патофизиологических процессов. Так, ЦОГ-1 участвует в поддержании физиологических процессов, ЦОГ-2 – в индукции воспаления при РА. Данные о роли ЦОГ-2 в индукции и поддержании воспалительного



процесса стали предпосылкой для разработки новой группы НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2, обладающих наименьшим риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с традиционными НПВП при сопоставимости противовоспалительного и обезболивающего действия. Традиционные НПВП – неселективные ингибиторы ЦОГ (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, пироксикам и др.) обладают обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами. Однако, как было сказано ранее, на фоне такой терапии нередко развиваются побочные эффекты из-за подавления синтеза физиологической ЦОГ-1. Наиболее частыми признаны эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, в первую очередь антрального отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки, и их осложнения (перфорация, кровотечение). К факторам риска развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта относят пожилой возраст (старше 75 лет), язвенный анамнез, сочетанное применение ГКС, тяжелые сопутствующие заболевания, прием высоких доз НПВП или одномоментное применение нескольких НПВП.

Для профилактики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий используются ингибиторы протонной помпы (ИПП) (Омез 20–40 мг/сут, Ланзап 30–60 мг/сут), синтетические аналоги простагландина Е, мизопростол и др. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (Ранитидин, Фамотидин) применяются редко из-за низкой эффективности. Согласно современным рекомендациям, ингибиторы ЦОГ-2 следует назначать в следующих ситуациях:

- при необходимости длительного приема НПВП;
- у пациентов старше 65 лет при наличии язвенных осложнений в анамнезе;
- при наличии тяжелых заболеваний.

Нимесулид (препарат Нимесил®) оказывает выраженный противовоспалительный и анальгетический эффекты при РА и обладает хоро-

шим профилем гастродуоденальной безопасности. Данный препарат относится к производным сульфонанилида и преимущественно ингибирует ЦОГ-2. Основным механизмом действия препарата Нимесил® заключается в ингибировании синтеза простагландинов, причем в зоне воспаления оно происходит значительно интенсивнее.

Кроме того, нимесулид и его активный метаболит 4-гидроксинимесулид обладают антиоксидантной активностью. Они подавляют образование свободных радикалов, угнетая экспрессию миелопероксидазы (ММП) и протеиназ. Нимесулид ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов.

После применения данный препарат почти полностью всасывается, на его абсорбцию не влияют качество и время приема пищи. Период полувыведения составляет от трех до шести часов. Максимальная суточная доза препарата Нимесил® – 200 мг.

Клиническая эффективность нимесулида при РА доказана результатами многочисленных контролируемых исследований. Так, Р.М. Балабанова и соавт. (2004) [9] установили, что на фоне 12-недельного лечения Нимесилом в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами у больных РА количество припухших и болезненных суставов уменьшилось более чем на 30%. Кроме того, такая терапия хорошо переносилась.

Известно, что на фоне лечения нимесулидом у пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями и язвенным анамнезом рецидивы язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки отмечаются в шесть раз реже, чем при лечении диклофенаком (5,6 и 33,3%). Применение нимесулида редко сопровождается симптомами энтеротоксичности. Однако может привести к повышению уровня аминотрансфераз.

В то же время при исследовании переносимости НПВП выяснилось, что у диклофенака гепатотоксичность выше, чем у napроксена, а у napроксена она выше, чем у пироксикама и нимесулида [10].

При выборе НПВП следует учитывать, что некоторые из них обладают

способностью нивелировать антиромботический эффект низких доз аспирина. Речь, в частности, идет об индометацине и ибупрофене. Однако кетопрофен, диклофенак, а также селективные ингибиторы ЦОГ-2 не оказывают данного воздействия. С целью снижения сердечно-сосудистых рисков одновременное назначение низких доз аспирина при терапии НПВП (независимо от их селективности) пациентам с сердечно-сосудистыми факторами риска обязательно [11, 12]. Необходимо отметить, что все НПВП наряду с поражением желудочно-кишечного тракта (неселективные и селективные) потенциально могут влиять на функцию почек и систему кровообращения. У пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и аортокоронарное шунтирование, применение НПВП противопоказано из-за высоких сердечно-сосудистых рисков. В этих случаях следует рассмотреть возможность назначения парацетамола, локальное применение НПВП или ГКС (параартикулярно или внутрь сустава).

Тактика применения НПВП при наличии риска гастроэнтерологических и кардиоваскулярных осложнений представлена на рис. 5 [13].

В настоящее время нет однозначного мнения в отношении эффективности применения при вторичном ОА у больных РА препаратов *замедленного действия, структурно модифицирующих хрящ* (symptomatic slow-active drug in osteoarthritis – SYSADOA).

Опыт использования хондроитина сульфата у больных РА описан в работе Е.И. Шмидт и соавт. [14]. В открытом наблюдательном исследовании 20 пациентов с РА и ОА получали хондроитина сульфат по обычной схеме: 500 мг два раза в день. Через шесть месяцев терапии значительно улучшились функциональные возможности суставов (оценивалось по индексу Лекена), уменьшился болевой синдром при движении и в состоянии покоя (по ВАШ). Отмечено выраженное снижение потребности во внутрисуставном введении ГКС. Нежелательных побочных эффектов



Примечание. SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation (Система оценки риска возникновения осложнений), NYHA – New York Heart Association Functional Classification (Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов).

Рис. 5. Градация риска гастроудоденальных и сердечно-сосудистых осложнений и прием НПВП

проводимой терапии не зафиксировано. Врачами эффективность лечения оценена как хорошая в 73,3% случаев, пациентами – в 80%. При выполнении контрольных рентгенограмм по окончании терапии хондроитина сульфатом прогрессирование деструктивных изменений в коленных суставах не выявлено.

И.А. Стародубцева и соавт. [2] изучали эффективность диацереина (50 мг два раза в день) в комбинации с метотрексатом у 122 пациентов с РА и ОА. Применение диацереина в комбинации с метотрексатом у больных РА первой и второй степени активности и ОА через шесть месяцев привело к достоверному снижению уровня интерлейкина (ИЛ) 1, СОМР (маркер дегградации хряща), С-реактивного белка в сыворотке крови, скорости оседания эритроцитов, что сопровождалось снижением активности РА по DAS 28.

Тайваньские исследователи (2008) [15] оценивали терапевтический эффект внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты (ГК) у 22 пациентов с РА в стадии ремиссии и ОА коленного сустава второй

и третьей степени по классификации Kellgren – Lawrence. Все пациенты получали 1%-ную гиалуроновую кислоту 25 мг/2,5 мл, молекулярная масса – 600–1,170 кДа. Курс терапии – пять инъекций по одной в неделю. Физиотерапевтические процедуры исключались.

Выраженность боли, тугоподвижность/скованность и функциональный статус суставов определяли по индексу выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC) до начала лечения, через пять и девять недель (через месяц после последней инъекции гиалуроновой кислоты). В результате внутрисуставного введения препарата отмечено статистически достоверное улучшение всех параметров через пять ($p < 0,0167$) и девять недель ($0,0167$) по сравнению с исходными данными. Значительной разницы между результатами, достигнутыми через пять и девять недель, не зафиксировано.

Результаты исследований свидетельствуют, что в условиях *in vitro* комп-

лексный биоактивный препарат Алфлутоп снижал высвобождение ИЛ-6 в человеческих хондроцитах, стимулированных ИЛ-1-бета [16]. Отмечено также ингибирующее влияние Алфлутоба на внеклеточное высвобождение ИЛ-6 и -8 из хондроцитов человека после их стимуляции фактором некроза опухоли (ФНО) альфа. Алфлутоп значительно снижал уровень внеклеточного фактора роста эндотелия сосудов, что, возможно, связано с его влиянием на снижение активности опосредованных фактором роста эндотелия сосудов деструктивных процессов: стимуляции металлопротеиназы и дегградации матричного белка. Обработка хондроцитов препаратом Алфлутоп по сравнению с контролем после стимуляции ФНО-альфа способствовала снижению внеклеточной экспрессии генов ИЛ-6, -8, -1-бета.

Установлено, что Алфлутоп стимулирует пролиферацию хондроцитов, активацию синтеза внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста бета, ингибирование гиалуронидазы и окислительного стресса, обеспечивает антицитокиновую активность. Такая многоплановая биологическая активность Алфлутоба обуславливает как симптом-модифицирующее, так и структурно-модифицирующее воздействие при ОА [10]. Эти эффекты подтверждают целесообразность применения Алфлутоба при вторичном ОА.

Больным РА и вторичным ОА назначение SYSADOA должно осуществляться по показаниям и только после достижения ремиссии основного заболевания.

Мощным противовоспалительным потенциалом обладают ГКС. Согласно международным рекомендациям по лечению раннего РА, они применяются системно в низких дозах (менее 10 мг/сут преднизолона) на короткий период (менее шести месяцев от начала терапии базисными противовоспалительными средствами) [17].

Локальное применение ГКС также широко практикуется при РА, поскольку позволяет быстро устранить боль, связанную с синовитом [16]. Однако, согласно результатам



рандомизированных контролируемых исследований, действие ГКС непродолжительно, а их регулярное применение ускоряет катаболизм суставного хряща и способствует прогрессированию структурных изменений [18].

Заключение

Ранняя диагностика вторичного ОА у больных РА и выбор оптимальной лечебной тактики являются сложной задачей.

Медикаментозную терапию таким больным следует подбирать с уче-

том особенностей течения болезни, наличия сочетанной патологии, возраста и других факторов.

Снижение активности РА и профилактика деструкции суставов с помощью патогенетической терапии – основа профилактики вторичного ОА. ☀

Литература

1. Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии // Современная ревматология. 2017. № 3. С. 121–128.
2. Стародубцева И.А., Васильева Л.В. Вторичный остеоартроз при ревматоидном артрите // Клиницист. 2015. Т. 9. № 1. С. 24–28.
3. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 39–43.
4. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8. № 2. С. 116–124.
5. Figueiredo C.P., Simon D., Englbrecht M. et al. Quantification and impact of secondary osteoarthritis in patients with anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2016. Vol. 68. № 9. P. 2114–2121.
6. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association // Arthritis Rheum. 1986. Vol. 29. № 8. P. 1039–1049.
7. Трофимова А.С., Кахели М.А., Трофимов Е.А. Лучевая диагностика остеоартроза // Лучевая диагностика и терапия. 2016. № 3 (7). С. 25–32.
8. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. СПб.: Медфорум, 2018.
9. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность Нимесулида при ревматоидном артрите // Фарматека. 2004. № 7. С. 55–58.
10. Чичасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 2. С. 50–55.
11. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331.
12. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 39–43.
13. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.
14. Шмидт Е.И., Ахмеджанов Ф.М., Солдатов Д.Г., Белозерова И.В. Опыт применения структума у больных ревматоидным артритом // Терапевтический артив. 2004. Т. 76. № 11. С. 93–95.
15. Chou Ch.-L., Li H.-W., Lee S.-H. et al. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid in rheumatoid arthritis patients with knee osteoarthritis // J. Chinese Medical Association. 2008. Vol. 71. № 8. P. 411–415.
16. Раймуева К.В. Внутрисуставная инъекционная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата. Учебное пособие. СПб.: СПбМАПО, 2010.
17. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита – 2016 // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55. № 2. С. 138–150.
18. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Автушенко Ю.В., Клиценко О.А. Факторы риска развития эрозивного процесса при раннем ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2006. № 4. С. 21–27.

Problems of Early Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis, Developed in Patients with Rheumatoid Arthritis

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov, Ye.A. Trofimov, A.S. Trofimova

I.I. Mechnikov North-West State Medical University

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

In the structure of comorbid pathology in patients with rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA) accounts for 50.7%. T2-mapping of articular cartilage has a high diagnostic ability to detect OA in the early stages. The main method of preventing OA formation in patients with RA is considered to be a decrease in the activity of the main disease and prevention of joint destruction. The latter can be achieved by the appointment of pathogenetic therapy of RA, in particular – the drug nimesil. Nimesil mainly inhibits cyclooxygenase 2. The drug has a pronounced anti-inflammatory and analgesic effects in RA. In addition, it has a good profile of gastroduodenal tolerability and cardiovascular safety.

Key words: rheumatoid arthritis, secondary osteoarthritis, nimesulide, Nimesil



Фармакотерапия вторичного синдрома Рейно

Р.Т. Алекперов

Адрес для переписки: Ризван Таирович Алекперов, ralekperov@list.ru

Синдром Рейно (СР) – чрезмерный сосудистый ответ на холод и эмоциональный стресс, который может быть идиопатическим (первичным) или вторичным по отношению к другому состоянию. При вторичном СР эпизоды вазоспазма бывают более выраженными и часто приводят к ишемическим осложнениям, таким как язвы кожи и некроз фаланг пальцев кистей, стоп.

Лечение вторичного СР является обязательным компонентом комплексной терапии заболеваний, с которыми данный синдром ассоциируется. В фармакотерапии СР используются препараты, которые оказывают сосудорасширяющий эффект. В последнюю декаду арсенал таких препаратов существенно расширился за счет появления лекарственных средств с разными механизмами действия. Обзору таковых посвящена данная статья.

Ключевые слова: синдром Рейно, кальциевые блокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5, простаноиды, адrenoблокаторы, эндотелин, серотонин

Введение

Синдром Рейно (СР) характеризуется эпизодами дигитальной ишемии, индуцированными холодом или эмоциональным стрессом. В настоящее время установлены два механизма его развития: проходящий вазоспазм и фиксированная обструкция артерий пальцев. Однако, скорее всего, это мультифакторное заболевание. Причиной чрезмерно выраженного вазоспазма в ответ на провоцирующие стимулы является дефект центральных и локальных механизмов регуляции тонуса сосудов. Изменение активности адренорецепторов периферических сосудов, в особенности повышенная экспрессия постсинаптических альфа-2с-ад-

ренорецепторов, приводит к гиперактивности гладкомышечных клеток сосудистой стенки и снижению порога чувствительности периферических сосудов к вазоконстрикторным стимулам [1]. Помимо этого большую роль играют фенотипические изменения сосудистых эндотелиальных клеток, изменения реологических параметров. В развитии вторичного СР существенная роль отводится структурным изменениям сосудов [2]. Особое значение придается дисбалансу между вазодилататорами и вазоконстрикторами вследствие нарушений нейрогенного контроля сосудистого тонуса и продуцируемых в гемодинамику медиаторов [3, 4]. Известно, что при

охлаждении повышается продукция кислородных радикалов, которые активируют Rho-киназу, вызывающую транслокацию на клеточную мембрану альфа-2с-адренорецепторов, ответственных за вазоконстрикторные реакции [5, 6].

Еще в 1929 г. Т. Lewis предложил подразделять СР на первичный и вторичный [7]. В 80–90% случаев он является первичным, или идиопатическим [8, 9]. Вторичный СР ассоциируется с разными группами заболеваний, прежде всего с системными заболеваниями соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка, дермато- и полимиозит, синдром Шегрена и др.). На вторичный характер СР указывают поздний возраст дебюта патологии, болезненные эпизоды вазоспазма с признаками тканевой ишемии (изъязвления), асимметричные атаки. Необходимо учитывать, что клинические признаки, с которыми ассоциируется СР, могут развиваться по истечении нескольких месяцев или лет после появления эпизодов вазоспазма. Вторичный СР является следствием васкулопатии.

Лечение СР признано обязательным компонентом терапии заболеваний, с которыми он ассоциируется. При СР используются препараты, которые оказывают сосудорасширяющее действие. Последнее десятилетие ознаменовано расширением арсенала лекарственных средств, применяемых при СР, прежде всего



благодаря появлению сосудорасширяющих препаратов с разными механизмами действия. Их рассмотрению посвящена данная статья.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов, или антагонисты кальция (Ca), – вещества, которые противодействуют эффектам ионов кальция, влияя либо на их прохождение через мембрану клеток, либо на связывание или высвобождение из саркоплазматического ретикулума. Поэтому выделяют три группы антагонистов кальция:

- стимуляторы аденилатциклазы, под влиянием которой образуется циклический аденозинмонофосфат, повышающий активность Ca^{++} -насоса в саркоплазматическом ретикулуме и таким образом снижающий внутриклеточное содержание ионов кальция (аденозин, простаглицлин);
- ингибиторы кальмодулина – медиатора действия ионов кальция в гладкомышечных клетках (фендилин);
- ингибиторы проникновения ионов кальция через клеточную мембрану.

Проникновение ионов кальция через клеточную мембрану осуществляется через потенциал-зависимые и рецептор-зависимые кальциевые каналы. В свою очередь потенциал-зависимые кальциевые каналы подразделяются на три типа – T, L и N. Каналы T и L обнаружены в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов, тогда как каналы N – только в мембранах нейронов. T-каналы быстро инактивируются, поэтому ток ионов кальция через них незначительный. L-каналы инактивируются медленнее и являются длительно действующими. Именно эти каналы чувствительны к действию антагонистов кальция.

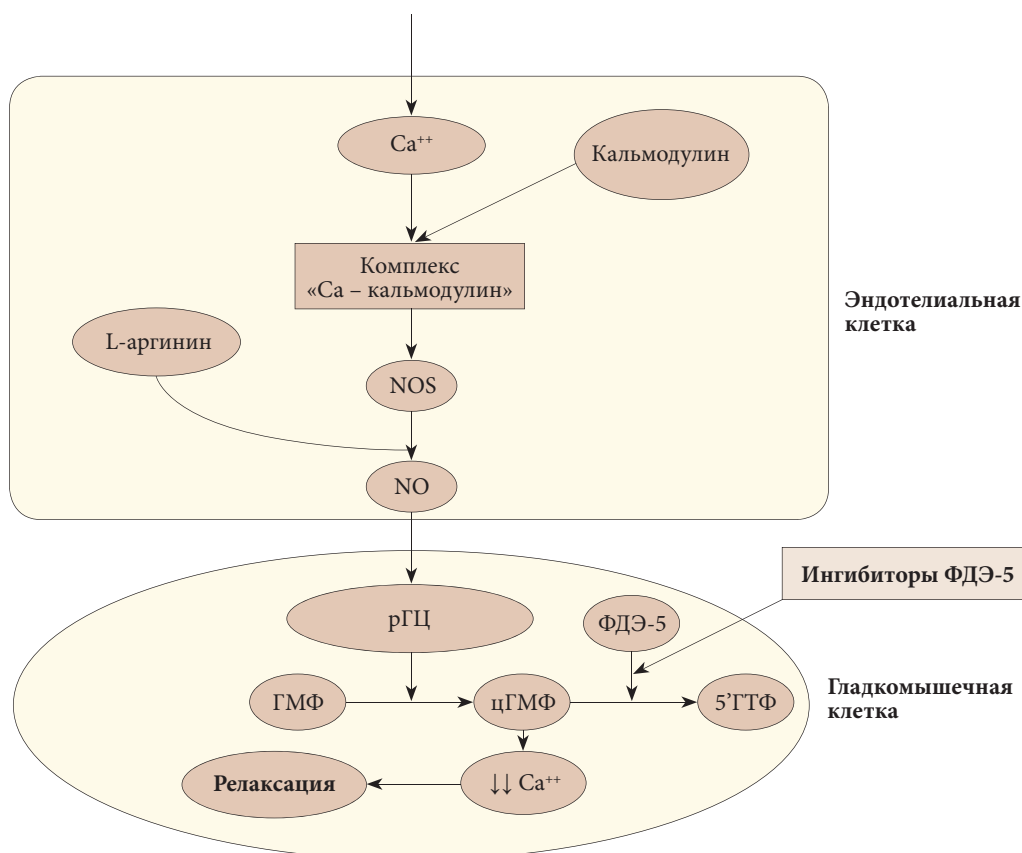
Таким образом, в узком смысле блокаторы кальциевых каналов – это лекарственные препараты, которые тормозят или полностью блокируют проникновение ионов

кальция внутрь клеток по потенциал-зависимым медленным кальциевым каналам L-типа [10].

В зависимости от химической структуры антагонисты кальция подразделяют на три группы: производные фенилалкиламина (верапамил и др.), производные бензодиазепина (дилтиазем и др.) и производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, исрадипин, фелодипин и др.). Указанные группы различаются наличием и степенью выраженности сердечно-сосудистых эффектов, в частности влиянием на периферические и коронарные артерии, сократительную способность миокарда, функцию синусового и атриовентрикулярного узлов.

Первые сообщения об эффективности нифедипина при первичном и вторичном СР были получены в начале 1980-х гг. [11–13]. До настоящего времени нифедипин и другие дигидропиридиновые производные остаются препаратами первой линии в лечении СР, что нашло подтверждение в последних рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) по лечению системной склеродермии 2017 г. [14]. Эффективность антагонистов кальция, в первую очередь дигидропиридиновых производных, по сравнению с плацебо была продемонстрирована в недавнем Кохрановском обзоре (38 рандомизированных клинических исследований, 982 больных с первичным или вторичным СР) [15]. Обобщенный анализ результатов этих исследований показал, что блокаторы кальциевых каналов (особенно производные дигидропиридина) уменьшали частоту, длительность и выраженность атак вазоспазма, а также болевые ощущения, связанные с СР. Отмечалось также, что при высокой частоте побочных эффектов серьезных среди них не наблюдалось. В многоцентровом контролируемом исследовании, в которое было включено 313 больных с первичным СР, при приеме нифедипина отмечалось снижение

частоты атак вазоспазма на 66% [16]. У 15% больных препарат был отменен из-за развития нежелательных реакций. Метаанализ 12 рандомизированных исследований эффективности нифедипина показал уменьшение выраженности атак вазоспазма на 33% (оценивали по визуальной аналоговой шкале), а также их частоты на 2,8–5,0 эпизода в неделю [17]. Для поддержания равномерной и стойкой концентрации препарата в крови, а также уменьшения частоты побочных эффектов предпочтительно назначать нифедипин пролонгированного действия. Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 30–90 мг в зависимости от эффективности и переносимости. Однако, как показывает собственный опыт, прием нифедипина в дозе более 60 мг/сут приводит к повышению риска развития нежелательных явлений, в первую очередь артериальной гипотензии и тахикардии. Производные дигидропиридина признаны наиболее эффективными вазодилататорами по сравнению с другими классами антагонистов кальция, однако на их фоне чаще развиваются побочные эффекты. В случае развития таковых назначают другие производные дигидропиридина (амлодипин, исрадипин, фелодипин и др.). Амлодипин по сравнению с нифедипином обладает большим периодом полувыведения, однако меньшей эффективностью [18]. При СР доказана также эффективность нифедипина [19], фелодипина [20] и нисолдипина [21]. В рандомизированном двойном слепом исследовании установлено, что при приеме 120 мг дилтиазема три раза в день по сравнению с плацебо достоверно снижалась частота и выраженность атак вазоспазма у больных с первичным и вторичным СР [22]. Дилтиазем по сравнению с нифедипином оказывал менее выраженное сосудорасширяющее действие и, следовательно, реже ассоциировался с развитием побочных явлений, однако его эффективность была существенно



Примечание. ГТФ – гуанозинтрифосфат, NOS – синтаза NO.

Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5

ниже [23]. Производное фенилалкиламина верапамил в большей степени влиял на проводящую систему сердца, чем на периферические сосуды, и в этом отношении он не может считаться адекватным вазодилататором.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5

Оксид азота (NO) – мощный вазодилататор с коротким, в несколько секунд, периодом полураспада. Связываясь с гем-содержащей частью растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), он приводит к конформационным изменениям фермента и его активации (рис.). Растворимая ГЦ катализирует реакцию дефосфорилирования гуанозинтрифосфата до образования циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который посредством цГМФ-зависимой протеинкиназы G оказывает прямое воздействие на фосфорилирова-

ние и соответственно активность ионных каналов клеточных мембран [24, 25]. Фосфорилирование ионных каналов приводит к оттоку K^+ из клетки и гиперполяризации клеточной мембраны, а также препятствует проникновению Ca^{++} внутрь клетки [26]. Снижение внутриклеточной концентрации Ca^{++} сопровождается его отсоединением от кальмодулина и киназы легких цепей миозина. Дефосфорилирование легких цепей миозина препятствует их связыванию с актином и приводит к расслаблению гладкомышечных клеток и вазодилатации. Уровень цГМФ снижается вследствие гидролиза фосфоэфирной связи. Этот процесс осуществляется специфическим для цГМФ ферментом – фосфодиэстеразой 5 (ФДЭ-5). Под воздействием последней цГМФ трансформируется в 5'-ГМФ (см. рис.) [27].

Учитывая роль цГМФ в NO-опосредованной вазодилатации, лекарственные средства, которые препятствуют его разрушению, представляют особый интерес в лечении заболеваний, ассоциированных с поражением сосудов. В 1986 г. был разработан силденафил (Виагра®, компания «Пфайзер») – высокоселективный ингибитор ФДЭ-5. Структурная схожесть силденафила с цГМФ позволяет ему конкурировать за место связывания с ФДЭ-5. В частности, силденафил связывается с каталитическим участком ФДЭ-5 приблизительно в тысячу раз прочнее, чем естественный субстрат [28].

В 2003 г. было опубликовано первое сообщение о положительных результатах применения силденафила при СР [29]. Силденафил был назначен десяти больным первичным или вторичным СР, ассоциированным с системной склеродермией и системной красной волчанкой. Доза препарата составляла 50 мг/сут. Положительный эффект наблюдался у больных как с первичным, так и вторичным СР. Ответ на лечение во всех случаях был охарактеризован как значительный – вплоть до полного исчезновения симптомов. Хотя сроки лечения не были указаны, у всех больных с дигитальными язвами пальцев кистей и стоп отмечалось их заживление. Однако после отмены силденафила произошел рецидив. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не наблюдалось.

В 2004 г. проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с целью изучить безопасность и эффективность силденафила при СР [30]. В частности, оценивалось влияние силденафила на частоту и выраженность атак Рейно, воздействие на кожную микроциркуляцию (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) и качество жизни пациентов. 20 больных, включенных в исследование, были разделены на две равные группы. Первая группа (n = 10) в течение



первых двух недель получала силденафил по 50 мг два раза в день, вторая (n = 10) – плацебо. После одной недели «отмывания» получавшие плацебо были переведены на силденафил и наоборот. Длительность второго этапа терапии – две недели. По истечении двух, трех и пяти недель исследователи не выявили достоверных различий в частоте атак вазоспазма, в счете синдрома Рейно и кожной микроциркуляции по сравнению с исходными данными.

В то же время в другом аналогичном по дизайну исследовании были получены противоположные результаты [31]. Авторы изучали эффект силденафила в дозе 50 мг два раза в день или плацебо после четырех недель лечения у 20 больных с первичным и вторичным СР, резистентным к предшествовавшей вазодилатационной терапии. У шести из 16 пациентов с вторичным СР наблюдались длительно незаживающие дигитальные язвы. У принимавших силденафил по сравнению с получавшими плацебо достоверно снизились частота и кумулятивная продолжительность атак вазоспазма, а также счет синдрома Рейно. Дигитальные изъязвления значительно уменьшились в размерах, у двух из шести больных отмечено заживление язв. При повторном исследовании во всех случаях отмечалось достоверное повышение скорости кровотока в капиллярах ногтевого ложа – в среднем более чем в четыре раза. Все больные четко различали этапы приема плацебо или силденафила. По завершении исследования 89% больных изъявили желание продолжить лечение препаратом. В другом исследовании улучшение симптомов СР (значительное снижение частоты и выраженности атак) наблюдалось у восьми из десяти больных через несколько недель лечения силденафилом в дозе 12,5–100,0 мг/сут. При этом у шести из восьми в этот же период зафиксировано полное заживление дигитальных язв, рефрактерных к обычной терапии [32].

В небольшой серии наблюдений с помощью термографии оценивалось влияние разных ингибиторов ФДЭ-5 на кровотоки в подушечках пальцев больных вторичным СР [33]. Через 120 минут после приема силденафила, варденафила или тадалафила средняя температура на кончике пальцев повысилась на 2,17, 3,47 и 3,59 °С соответственно.

В другом исследовании отмечалось повышение кожной гемоперфузии в подушечках пальцев кистей после четырех недель приема силденафила (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) в четыре раза [31]. Проведенный в 2013 г. метаанализ показал, что ингибиторы ФДЭ оказывали значимый, но умеренный эффект при вторичном СР. На фоне лечения частота атак в среднем снижалась на 0,49 эпизода в день, их длительность – на 14,62 минуты [34].

Несмотря на положительное влияние ингибиторов ФДЭ-5 на течение вторичного СР, мало внимания уделялось оценке их побочных эффектов. С этой целью был проведен анализ собственных данных эффективности и безопасности силденафила у 16 больных системной склеродермией [35]. Жалобы, связанные с приемом силденафила, предъявляли четверо больных. Среди таковых указывалась головная боль (один пациент), головокружение (два пациента) и усиление стенокардии (один больной). Еще у четырех больных в разные сроки от начала лечения силденафилом развились сердечно-сосудистые осложнения: острый инфаркт миокарда с летальным исходом через шесть недель приема препарата, мерцательная аритмия через восемь недель, усиление стенокардии через шесть месяцев и застойная сердечная недостаточность через пять лет лечения. Эти осложнения наблюдались у лиц с выраженными изменениями электрокардиограммы (ЭКГ). Речь, в частности, идет об очаговом фиброзе или недостаточнос-

ти кровоснабжения миокарда. Полученные результаты указывают на то, что у больных с выраженными ЭКГ-изменениями на фоне лечения силденафилом повышается риск развития тяжелых кардиальных осложнений, что требует тщательного мониторинга состояния.

Согласно рекомендациям EULAR ингибиторы ФДЭ-5 следует назначать при выраженном СР и/или недостаточной эффективности антагонистов кальция [14].

В настоящее время помимо силденафила в клинической практике используются тадалафил и варденафил, которые различаются по фармакокинетическим свойствам. Описано успешное применение тадалафила у пациента с вторичным СР, у которого предшествующее лечение силденафилом оказалось неэффективным [36]. Однако в рандомизированном исследовании не наблюдалось различий между тадалафилом и плацебо в отношении влияния на количество, выраженность и длительность атак вазоспазма [37].

Аналоги простагландинов

В большинстве исследований при СР оценивалась эффективность илопроста – стабильного аналога эпопростенола (простагландин I₂). Согласно рекомендациям EULAR илопрост при СР следует назначать в случае неэффективности парентеральной терапии и/или для лечения дигитальных язв [14]. Установлено, что внутривенное введение илопроста более эффективно по сравнению с пероральным приемом. В Кохрановском обзоре 1998 г. представлены данные об эффективности илопроста при вторичном СР. В частности, указывалось на уменьшение частоты и выраженности атак вазоспазма [38]. Однако результаты исследований были неоднозначными. В большом рандомизированном двойном слепом исследовании инфузии илопроста способствовали снижению частоты и выраженности атак вазоспазма у больных системной склеродермией, одна-

ревматология



ко не влияли на заживление дигитальных язв [39]. В другом исследовании инфузии илопроста не влияли на частоту и выраженность атак вазоспазма, но улучшали заживление дигитальных язв [40]. В отдельных случаях или серии случаев при применении илопроста отмечалось как уменьшение частоты, выраженности и длительности атак вазоспазма, так и улучшение заживления язв [41–43]. В нескольких небольших исследованиях сравнивалось влияние илопроста и нифедипина на характеристики СР у больных с системной склеродермией. В одной из таких работ короткий курс инфузий илопроста в отличие от нифедипина приводил к снижению частоты, длительности и выраженности атак вазоспазма [44].

В то же время илопрост ассоциируется с высокой частотой побочных реакций, таких как головная боль, покраснение лица, тошнота, миалгии, боль в жевательных мышцах, диарея [39, 45]. Согласно результатам ряда исследований, пероральный прием илопроста при вторичном СР не отличался от применения плацебо в отношении рассматриваемых показателей [46, 47].

Другим представителем простагландинов с вазодилатирующим и антиагрегантным действием является алпростадил (простагландин E1). В небольшом открытом исследовании ежедневная инфузия алпростадилла в течение шести дней ассоциировалась со снижением частоты и выраженности атак вазоспазма у пациентов с системной склеродермией [48]. Однако в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем больных первичным или вторичным СР, ассоциированным с системной склеродермией, алпростадил продемонстрировал эффективность, сопоставимую с плацебо [49].

Антагонисты рецепторов эндотелина

Альтернативой простагландинам могут стать антагонисты рецепторов эндотелина.

В нескольких исследованиях у пациентов с выраженным СР, не ответивших на другие виды лечения, оценивался эффект антагонистов рецепторов эндотелина.

Рецепторы эндотелина А обнаруживают главным образом на гладкомышечных клетках сосудов. Они опосредуют вазоконстрикцию и клеточную пролиферацию. Рецепторы В представлены преимущественно на эндотелиальных клетках. Данный тип рецепторов ассоциируется с активацией вазодилатации посредством NO.

Первый представитель антагонистов рецепторов эндотелина – бозентан. Он относится к неселективным препаратам.

Бозентан во многих странах одобрен для профилактики дигитальных язв при системной склеродермии или другого генеза. Эти рекомендации основаны на результатах двух исследований. В одном из них – рандомизированном двойном слепом исследовании у больных, принимавших бозентан, отмечалось снижение частоты появления новых дигитальных язв в среднем на 48% по сравнению с получавшими плацебо. Однако различий между группами в отношении заживления существующих язв получено не было [50]. В другом похожем исследовании, включавшем 188 пациентов с системной склеродермией, общее количество новых язв в течение 24 недель наблюдения достоверно различалось – 1,9 в группе бозентана и 2,7 в группе плацебо [51].

Описаны также случаи заживления дигитальных язв после применения бозентана у лиц с системной склеродермией, у которых предшествующая терапия блокаторами кальциевых каналов и силденафилом оказалась неэффективной [52]. Заживление язв отмечалось у 65% больных в среднем после 25 недель лечения.

В одном из исследований зафиксировано улучшение поток-зависимой вазодилатации при лечении бозентаном больных системной склеродермией. Однако в нем не оценивалось влияние терапии на

частоту или выраженность СР, а также на заживление дигитальных язв [53].

В то же время описана серия случаев, в которых на фоне лечения бозентаном не отмечалось улучшения течения СР, микроциркуляторного кровотока, систолического давления в пальцевой артерии [54].

Среди побочных эффектов бозентана указываются серьезное поражение печени, анемию и тератогенное действие.

Альфа-адреноблокаторы

Альфа-адренорецепторы играют важную роль в симпатической регуляции сосудистого тонуса и температуры кожи [55].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 24 больных, празозин превосходил по эффективности плацебо в лечении СР [56]. Авторы наблюдали снижение частоты и длительности атак вазоспазма, а также улучшение состояния кожного кровотока (по результатам лазерной доплеровской флоуметрии).

I.J. Russell и соавт. зафиксировали клиническое улучшение и снижение резистентности сосудов при лечении празозином 14 больных СР [57]. Однако его положительное влияние отмечалось только при первичном СР. При системной склеродермии положительный эффект наблюдался только у одного из пяти больных.

В другом исследовании празозин продемонстрировал эффективность как при первичном, так и вторичном СР [58].

Метаанализ показал, что празозин существенно снижал выраженность и частоту атак вазоспазма у больных системной склеродермией [59]. Разработка длительно действующих блокаторов альфа-адренорецепторов позволила сократить частоту применения препаратов до одного раза в день [60, 61].

Особую роль в терморегуляции кожи играют альфа-2с-адренорецепторы. В небольшом исследовании, включавшем 13 больных СР,



ассоциированным с системной склеродермией, было показано, что специфический блокатор альфа-2с-адренорецепторов уменьшал время восстановления температуры кожи после воздействия холода [62].

Антагонисты серотониновых рецепторов и ингибиторы обратного захвата серотонина

Серотонин (5-hydroxytryptamine – 5-НТ) является нейромедиатором. Он содержится в головном мозге, желудочно-кишечном тракте и в большом количестве в тромбоцитах, где выполняет функцию местного гормона или медиатора.

В настоящее время известно семь типов (14 подтипов) серотониновых рецепторов. Так, 5-НТ_{2А} находится в гладких мышцах сосудов, тромбоцитах, легких, центральных нейронах и желудочно-кишечном тракте. Эти рецепторы вовлечены в процессы сокращения кровеносных сосудов, коагуляции тромбоцитов и выброса серотонина из тромбоцитов. 5-НТ_{2В} и 5-НТ_{2С} представлены на периферии и в головном мозге. Они задействованы в ослаблении кровеносных сосудов.

Роль серотонина в патофизиологии СР не до конца изучена. Однако установлено, что на фоне применения селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина симптомы СР уменьшались [63].

В пилотном исследовании сравнивали терапию флуоксетином и нифедипином у 26 больных с первичным и 27 – с вторичным СР [64]. Флуоксетин 20 мг/сут или нифедипин 40 мг/сут принимали в течение шести недель, после двухнедельного отмывочного периода пациенты получали альтернативный препарат. При приеме обоих препаратов наблюдалось уменьшение частоты и выраженности атак вазоспазма, однако эффект был значимым только при лечении флуоксетином.

В небольшом исследовании, включавшем семь больных системной склеродермией, ус-

тановлено, что прием сарпогрелата – селективного антагониста 5-НТ₂-рецепторов в дозе 300 мг/сут в течение 12 месяцев ассоциировался со снижением частоты и длительности атак вазоспазма [65]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях. 32 и 12 пациентов с вторичным СР ежедневно принимали 300 мг сарпогрелата в течение восьми или 12 недель [66, 67].

В то же время в ряде исследований наблюдалось усиление симптомов СР при лечении ингибиторами обратного захвата серотонина и антагонистами серотониновых рецепторов [68–70].

Метаанализ эффективности ингибитора обратного захвата серотонина кетансерина также не подтвердил положительное влияние такой терапии на течение вторичного СР, ассоциированного с системной склеродермией [71].

Ботулинический токсин А

Ботулинический токсин А – нейротоксин, который специфически связывается с пресинаптической мембраной и проникает в цитозоль посредством эндоцитоза, где действует как Zn²⁺-зависимая протеаза цитозоля, избирательно расщепляя SNAP-25.

Мембранный белок SNAP-25 с молекулярной массой 25 кДа осуществляет стыковку синаптической везикулы с пресинаптической мембраной нейрона и их слияние с последующим высвобождением нейромедиатора. Ботулинический токсин А, расщепляя SNAP-25, препятствует высвобождению ацетилхолина из пресинаптических терминалей холинергических нейронов. Конечным эффектом этого процесса становится стойкая хемоденервация. Клинически это проявляется выраженным ослаблением мышц в месте инъекции и значительным уменьшением боли.

Первое сообщение о применении ботулинического токсина А в лечении СР было опубликовано в 2004 г. [72]. В дальнейшем у больных с первичным и вто-

ричным СР были продемонстрированы снижение частоты атак вазоспазма и заживление дигитальных язв, повышение кровотока после введения инъекций ботулинического токсина А в интердигитальную область [73–76]. L. Urral и соавт. оценивали изменения в течении СР у 20 больных системной склеродермией через 8–12 недель после инъекции 100 единиц ботулинического токсина А в кисть [77]. В 80% случаев наблюдалось уменьшение клинических параметров вазоспазма и интенсивности боли, в 65% – повышение толерантности к холоду. Положительный эффект терапии сохранялся от полутора до шести месяцев.

Считается, что ботулинический токсин А подавляет вазоспазм за счет блокады индуцированной холодом вазоконстрикции и препятствуя транслокации альфа-2с-адренорецепторов на клеточную мембрану гладкомышечных клеток сосудов [74].

Антиагреганты

Как показали длительные наблюдения большого числа больных, комбинация вазоактивных препаратов и антиагрегантов приводит к усилению их действия. Такое сочетание позволяет применять минимально эффективные дозы каждого из препаратов и таким образом уменьшать частоту, а также выраженность побочных эффектов.

Наиболее удобным и безопасным для длительного применения признан пентоксифиллин в дозе 600–1200 мг.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности дипиридамола и плацебо не было выявлено различий таковой [78].

Однако у больных СР, у которых, несмотря на лечение сосудорасширяющими препаратами, развивается критическая ишемия вследствие окклюзии пальцевой артерии, антикоагулянтная терапия с применением низкомолекулярного или нефракционированного гепарина может уменьшить

ревматология



распространение ишемических повреждений.

Заключение

При СР возможно применение препаратов разных классов. В соответствии с рекомендациями экспертов у пациентов с СР при системной склеродермии (как наиболее частом варианте вторично-го СР) препаратом первой линии

остаются дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, препаратами второй линии – ингибиторы ФДЭ-5. При недостаточной эффективности в схему лечения следует включить антагонисты рецепторов эндотелина 1 и/или простаноиды [79]. В то же время течение СР может существенно различаться у разных больных и приводить к серь-

езным осложнениям. Это требует индивидуального подхода при назначении лекарственной терапии. Следует отметить, что большинство исследований при СР проводилось в течение короткого периода времени (от нескольких недель до нескольких месяцев), исходы длительного применения отдельных классов препаратов не оценивались. ☺

Литература

1. Kurylczyn-Moskal A., Kita J., Hryniewicz A. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy // *Reumatolog.* 2015. Vol. 53. № 2. P. 87–93.
2. Bakst R., Merola J.F., Franks A.G., Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. Vol. 59. № 4. P. 633–653.
3. Kahaleh B., Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone // *Arthritis Rheum.* 1995. Vol. 38. № 1. P. 1–4.
4. Herrick A.L. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon // *Rheumatology (Oxford).* 2005. Vol. 44. № 5. P. 587–596.
5. Bailey S.R., Eid A.H., Mitra S. et al. Rho kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of alpha2C-adrenoceptor translocation // *Circ. Res.* 2004. Vol. 94. № 10. P. 1367–1374.
6. Bailey S.R., Mitra S., Flavahan S., Flavahan N.A. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries // *Am. J. Physiol.* 2005. Vol. 289. № 1. P. H243–H250.
7. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanisms involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease // *Heart.* 1929. Vol. 15. P. 7–101.
8. DeAngelis R., Del Medico P., Blasetti P., Cervini C. Raynaud's phenomenon: clinical spectrum of 118 patients // *Clin. Rheumatol.* 2003. Vol. 22. № 4–5. P. 279–284.
9. Onbaşı K., Sahin I., Onbaşı O. et al. Raynaud's phenomenon in a healthy Turkish population // *Clin. Rheumatol.* 2005. Vol. 24. № 4. P. 365–369.
10. Преображенский Д.В. Клиническое применение антагонистов кальция. М., 1993.
11. Kahan A., Weber S., Amor B. et al. Nifedipine and Raynaud's phenomenon // *Ann. Intern. Med.* 1981. Vol. 94. № 4. Pt. 1. P. 546.
12. Jaffe I.A. Nifedipine in digital ulceration in scleroderma // *Arthritis Rheum.* 1982. Vol. 25. № 10. P. 1267–1269.
13. Winston E.L., Pariser K.M., Miller K.B. et al. Nifedipine as a therapeutic modality for Raynaud's phenomenon // *Arthritis Rheum.* 1983. Vol. 26. № 10. P. 1177–1180.
14. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 8. P. 1327–1339.
15. Rirash F., Tingey P.C., Harding S.E. et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 12. CD000467.
16. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 8. P. 1101–1108.
17. Thompson A.E., Pope J.E. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis // *Rheumatology (Oxf).* 2005. Vol. 44. № 2. P. 145–150.
18. La Civita L., Pitaro N., Rossi M. et al. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon // *Br. J. Rheumatol.* 1993. Vol. 32. № 6. P. 524–525.
19. Wollersheim H., Thien T. Double-blind placebo-controlled crossover study of nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991. Vol. 18. № 6. P. 813–818.
20. Schmidt J.F., Valentin N., Nielsen S.L. The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989. Vol. 37. № 2. P. 191–192.
21. Gjørup T., Hartling O.J., Kelbaek H., Nielsen S.L. Controlled double blind trial of nisoldipine in the treatment of idiopathic Raynaud's phenomenon // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986. Vol. 31. № 4. P. 387–389.
22. Kahan A., Amor B., Menkes C.J. A randomised double-blind trial of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon // *Ann. Rheum. Dis.* 1985. Vol. 44. № 1. P. 30–33.
23. Da Costa J., Gomes J.A., Espirito Santo J., Queiros M. Inefficacy of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon with associated connective tissue disease: a double blind placebo controlled study // *J. Rheumatol.* 1987. Vol. 14. № 4. P. 858–859.
24. Archer S.L., Huang J.M., Hampl V. et al. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. № 16. P. 7583–7587.
25. Robertson B.E., Schubert R., Hescheler J., Nelson M. cGMP-dependent protein kinase activates Ca-activated K channels in cerebral artery smooth muscle cells // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol. 265. P. C299–C303.
26. Lincoln T.M., Komalavilas P., Cornwell T.L. Pleiotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic GMP-dependent protein kinase // *Hypertension.* 1994. Vol. 23. № 6. Pt. 2. P. 1141–1147.



27. Friebe A., Koesling D. Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase // *Circ. Res.* 2003. Vol. 93. № 2. P. 96–105.
28. Corbin J.D., Blount M.A., Weeks J.L. et al. [3H]sildenafil binding to phosphodiesterase-5 is specific, kinetically heterogeneous, and stimulated by cGMP // *Mol. Pharmacol.* 2003. Vol. 63. № 6. P. 1364–1372.
29. Lichtenstein J.R. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: comment on the article by Thompson et al. // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 49. № 2. P. 282–283.
30. Zamir B., Koman A.L., Smith B.P. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil for the management of primary Raynaud's phenomenon // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. Suppl. 1. P. 484–485.
31. Fries R., Shariat K., von Wilmowsky H., Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy // *Circulation.* 2005. Vol. 112. № 19. P. 2980–2985.
32. Gore J., Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. № 9. P. 1387.
33. Kamata Y., Minota S. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors on Raynaud's phenomenon // *Rheumatol. Int.* 2014. Vol. 34. № 11. P. 1623–1626.
34. Roustit M., Blaise S., Allanore Y. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 10. P. 1696–1699.
35. Алекперов П.Т., Ананьева Л.П., Корзенева Е.Г., Чермухина Е.О. Эффективность и безопасность силденафила у больных системной склеродермией // *Терапевтический архив.* 2013. № 5. С. 60–67.
36. Baumhaekel M., Scheffler P., Boehm M. Use of tadalafil in a patient with a secondary Raynaud's phenomenon not responding to sildenafil // *Microvasc. Res.* 2005. Vol. 69. № 3. P. 178–179.
37. Schioppa E., Hsu V.M., Impens A.J. et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. № 10. P. 2264–2268.
38. Pope J., Fenlon D., Thompson A. et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 1998. Vol. 2. CD000953.
39. Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R. et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 120. № 3. P. 199–206.
40. Wigley F.M., Seibold J.R., Wise R.A. et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* 1992. Vol. 19. № 9. P. 1407–1414.
41. Bettoni L., Geri A., Airo P. et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years // *Clin. Rheumatol.* 2002. Vol. 21. № 3. P. 244–250.
42. Milio G., Corrado E., Genova C. et al. Iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis and the quality of life: a new therapeutic protocol // *Rheumatology.* 2006. Vol. 45. № 8. P. 999–1004.
43. Lambova S.N. Therapy with iloprost in patients with severe Raynaud's phenomenon secondary to scleroderma [abstract] // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. Suppl. 2. P. 396.
44. Rademaker M., Cooke E.D., Almond N.E. et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double-blind randomized study // *BMJ.* 1989. Vol. 298. № 6673. P. 561–564.
45. Scorza R., Caronni M., Mascagni B. et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001. Vol. 19. № 5. P. 503–508.
46. Wigley F.M., Korn J.H., Csuka M.E. et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* 1998. Vol. 41. № 4. P. 670–677.
47. Belch J.J., Capell H.A., Cooke E.D. et al. Oral iloprost as a treatment for Raynaud's syndrome: a double blind multicentre placebo controlled study // *Ann. Rheum. Dis.* 1995. Vol. 54. № 3. P. 197–200.
48. Bartolone S., Trifiletti A., De Nuzzo G. et al. Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon // *Minerva Cardioangiol.* 1999. Vol. 47. № 5. P. 137–143.
49. Mohrland J.S., Porter J.M., Smith E.A. et al. A multiclinic, placebo-controlled, double-blind study of prostaglandin E1 in Raynaud's syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* 1985. Vol. 44. № 11. P. 754–760.
50. Korn J.H., Mayes M., Cerinic M.M. et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. № 12. P. 3985–3993.
51. Seibold J.R., Denton C.P., Furst D.E. et al. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc) // *Annual Meeting of the American College of Rheumatology.* 2005. Abstr. L2.
52. Tsifetaki N., Botzoris V.G., Argyriou E., Drosos A.A. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. A prospective 3-year follow-up study // *American College of Rheumatology.* 2008. Abstr. 1785.
53. Sfrikakis P.P., Papamichael C., Stamatelopoulou K.S. et al. Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56. № 6. P. 1985–1993.
54. Moore T.L., Vail A., Herrick A.L. Assessment of digital vascular structure and function in response to bosentan in patients with systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon // *Rheumatology (Ox).* 2007. Vol. 46. № 2. P. 363–364.
55. Garcia-Carrasco M., Jimenez-Hernandez M., Escarcega R.O. et al. Treatment of Raynaud's phenomenon // *Autoimmun. Rev.* 2008. Vol. 8. № 1. P. 62–68.
56. Wollersheim H., Thien T., Fennis J. et al. Double-blind, placebocontrolled study of prazosin in Raynaud's phenomenon // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986. Vol. 40. № 2. P. 219–225.
57. Russell I.J., Lessard J.A. Prazosin treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind single crossover study // *J. Rheumatol.* 1985. Vol. 12. № 1. P. 94–98.

Ревматология



58. *Harding S.E., Tingey P.C., Pope J. et al.* Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 1998. Vol. 2. CD000956.
59. *Pope J., Fenlon D., Thompson A. et al.* Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 2. CD000956.
60. *Lindblad L.E., Ekenvall L., Etzell B.M., Bevegard S.* Adrenoceptors in Raynaud's disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989. Vol. 14. № 6. P. 881–885.
61. *Paterna S., Pinto A., Arrostuto A. et al.* Raynaud's phenomenon: effects of terazosin // *Minerva Cardioangiol.* 1997. Vol. 45. № 2. P. 215–221.
62. *Wise R.A., Wigley F.M., White B. et al.* Efficacy and tolerability of a selective alpha(2C)-adrenergic receptor blocker in recovery from cold-induced vasospasm in scleroderma patients: a single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study // *Arthritis. Rheum.* 2004. Vol. 50. № 12. P. 3994–4001.
63. *Bolte M.A., Avery D.* Case of fluoxetine-induced remission of Raynaud's phenomenon – a case report // *Angiology.* 1993. Vol. 44. № 2. P. 161–163.
64. *Coleiro B., Marshall S.E.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine // *Rheumatology.* 2001. Vol. 40. № 9. P. 1038–1043.
65. *Kato S., Kishiro I., Machida M. et al.* Suppressive effect of sarpogrelate hydrochloride on respiratory failure and right ventricular failure with pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis // *J. Int. Med. Res.* 2000. Vol. 28. № 6. P. 258–268.
66. *Kumagai S., Morinobu A., Ozaki S. et al.* Sarpogelate hydrochloride for Raynaud's phenomenon of patients with collagen diseases // *Ryumachi.* 1998. Vol. 38. № 3. P. 504–510.
67. *Ogawa T., Ogura T., Izumi Y. et al.* Sarpogelate hydrochloride therapy for Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis // *Arthritis. Rheum.* 2008. Vol. 58. № 9. Suppl. P. s821–s822.
68. *Rudnick A., Modai I., Zelikovski A.* Fluoxetine-induced Raynaud's phenomenon // *Biol. Psychiatry.* 1997. Vol. 41. № 12. P. 1218–1221.
69. *Bell C., Coupland N., Creamer P.* Digital infarction in a patient with Raynaud's phenomenon associated with treatment with a specific serotonin reuptake inhibitor. A case report // *Angiology.* 1996. Vol. 47. № 9. P. 901–903.
70. *Bertoli R., Girardin F., Russmann S., Lauterburg B.H.* Raynaud's phenomenon induced by drugs acting on neurotransmission: two cases under reboxetine and one under tegaserod // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 58. № 10. P. 717.
71. *Pope J., Fenlon D., Thompson A. et al.* Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 2. CD000954.
72. *Sycha T., Graninger M., AuffE., Schnider P.* Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study // *Eur. J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 34. № 4. P. 312–313.
73. *Motegi S.I., Sekiguchi A., Saito S. et al.* Successful treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis patients with botulinum toxin B injection: Assessment of peripheral vascular disorder by angiography and dermoscopic image of nail fold capillary // *J. Dermatol.* 2018. Vol. 45. № 3. P. 349–352.
74. *Van Beek A.L., Lim P.K., Gear A.J., Pritzker M.R.* Management of vasospastic disorders with botulinum toxin A // *Plast. Reconstr. Surg.* 2007. Vol. 119. № 1. P. 217–226.
75. *Fregene A., Ditmars D., Siddiqui A.* Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon // *J. Hand Surg.* 2009. Vol. 34. № 3. P. 446–452.
76. *Kossintseva I., Barankin B.* Improvement in both Raynaud disease and hyperhidrosis in response to botulinum toxin type A treatment // *J. Cutan. Med. Surg.* 2008. Vol. 12. № 4. P. 189–193.
77. *Uppal L., Dhaliwal K., Butler P.E.* A prospective study of the use of botulinum toxin injections in the treatment of Raynaud's syndrome associated with scleroderma // *J. Hand Surg. Eur.* 2014. Vol. 39. № 8. P. 876–880.
78. *Beckett V.L., Conn D.L., Fuster V. et al.* Trial of platelet-inhibiting drug in scleroderma. Double-blind study with dipyridamole and aspirin // *Arthritis Rheum.* 1984. Vol. 27. № 10. P. 1137–1143.
79. *Fernández-Codina A., Walker K.M., Pope J.E. et al.* Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts // *Arthritis Rheum.* 2018. Vol. 70. № 11. P. 1820–1828.

Pharmacological Treatment of Secondary Raynaud's Phenomenon

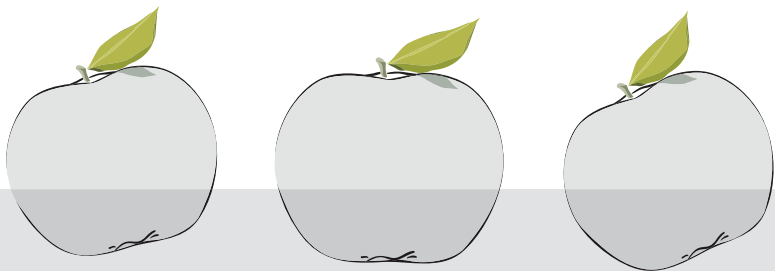
R.T. Alekperov

Moscow Regional Research and Clinical Institute
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Rizvan Tiarovich Alekperov, ralekperov@list.ru

Raynaud's phenomenon (RP) is an excessive vascular response to cold and emotional stress, which can be idiopathic (primary) or secondary to another condition. In secondary RP, episodes of vasospasm are more pronounced and often lead to ischemic complications, such as skin ulcers and necrosis of the flank of the fingers and feet. Treatment of secondary RP is a mandatory component of the complex therapy of diseases with which this syndrome is associated. In pharmacotherapy RP used drugs of different classes, which have a vasodilatory effect. In the last decade the list of such drugs has expanded significantly due to vasodilators with different mechanisms of action, the review of which is devoted to this article.

Key words: Raynaud's phenomenon, calcium blockers, phosphodiesterase-5 inhibitors, prostanoids, adrenoblockers, endothelin, serotonin



**6 февраля
2019**

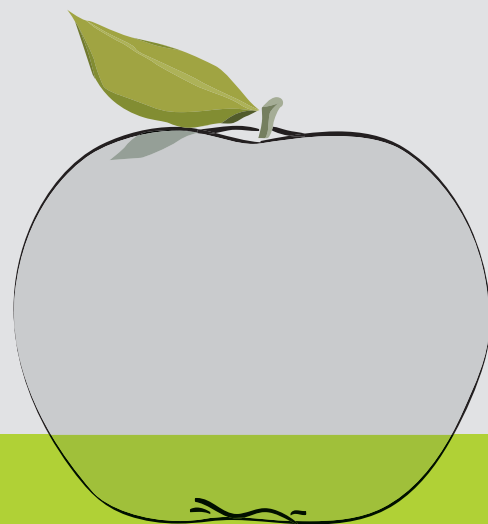
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Общероссийская общественная организация РНМОТ

XII ШКОЛА ЭНДОКРИНОЛОГИИ А.М. МКРТУМЯНА
**ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И
МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ
В БОРЬБЕ ПРОТИВ ДИАБЕТА**

Научный руководитель – А.М. Мкртумян

13.00 – 18.00

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы



МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru



Нерешенные вопросы в лечении остеоартрита

В Москве 26 сентября 2018 г. в рамках IV Евразийского конгресса ревматологов при поддержке компании MSD состоялся симпозиум «Нерешенные вопросы в лечении остеоартрита». На симпозиуме обсуждались оптимальные алгоритмы ведения таких больных, рассматривались различные аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов, были представлены данные о клинической эффективности и безопасности препарата Аркоксия® (эторикоксиб, MSD) при данной патологии.



Профессор, д.м.н.
Л.И. Алексеева

Остеоартрит (ОА) – мультифакторное хроническое прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся фокальным разрушением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости, синовиальной оболочке, образованием остеофитов. Как отметила руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР), д.м.н., профессор Людмила Ивановна АЛЕКСЕЕВА, переименование

Остеоартроз или остеоартрит: спор о терминологии и подходах к лечению

остеоартроза в остеоартрит позволило подчеркнуть важную роль персистирующего воспаления в развитии заболевания, способствующего прогрессированию дегенеративных изменений в тканях.

Данное заболевание как дегенеративное и пролиферативное впервые было описано в 1839 г. профессором А. Colles. Длительное время ОА, или остеоартроз, рассматривался как следствие механической перегрузки сустава и уязвимости хрящевого матрикса. Представление об ОА как о дегенеративно-дистрофической патологии сформировалось в середине 1980-х гг. Научный прогресс позволил изменить парадигму развития ОА. В настоящее время основная роль в патогенезе данного заболевания отводится воспалению¹.

Развитие ОА напоминает ответную реакцию организма на внедрение чужеродного агента вследствие травмы, инфекции и др. Активация Толл-подобных

рецепторов (Toll-Like Receptor – TLR) с последующей активацией компонентов системы комплемента в суставе обуславливает возникновение синовита и эрозий хряща, а также повреждение других тканей сустава. Поскольку повреждение сустава начинается с воспаления синовиальной оболочки, синовит рассматривается как предиктор не только развития, но и прогрессирования остеоартрита².

Острое или хроническое повреждение тканей сустава в свою очередь приводит к образованию матричных молекул, компонентов системы комплемента, высвобождающихся в синовиальную жидкость. В результате активируются TLR и каскад комплемента. Создается порочный круг воспалительного процесса.

Согласно последним данным, остеоартрит следует рассматривать как аномальное ремоделирование тканей сустава (костной, хрящевой, синовиальной),

¹ Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // Osteoarthritis Cartilage. 2013. Vol. 21. № 1. P. 16–21.

² Atukorala I., Kwok C.K., Guerazzi A. et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 2. P. 390–395.



Симпозиум компании MSD

определяемое воспалительными медиаторами³⁻⁸.

Серьезным фактором риска развития ОА является ожирение. Увеличение массы тела ассоциируется не только с возрастанием механической нагрузки на сустав, но и с увеличенной продукцией адипокинов и провоспалительных цитокинов, вызывающих поражение хряща, костной ткани и синовиальной оболочки⁹.

На данный момент лечение ОА направлено на уменьшение боли, улучшение функции сустава и предупреждение прогрессирования патологического процесса.

В клинической практике среди фармакологических методов наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Согласно современным алгоритмам лечения, они могут назначаться как для курсового, так и для постоянного приема.

Селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 2 эторикоксиб (Аркоксиа®, компания MSD) обладает высокой биодоступностью, а также хорошей противовоспалительной и анальгетической активностью. Доказательная база в отношении последних двух эффектов эторикоксиба при ОА достаточно убедительная – восемь исследований с участием более 4400 больных.

Согласно результатам рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность и переносимость эторикоксиба в дозе 60 мг/сут и напроксена в дозе 1000 мг/сут, в отношении первого показателя препараты оказались сопоставимыми, в отношении второго – зафиксировано достоверное преимущество эторикоксиба. Так, в течение 138 недель лечения эторикоксиб продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с ОА по сравнению с напроксеном¹⁰.

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании больные ОА в течение 12 недель получали эторикоксиб 30 мг/сут (n=214), ибупрофен 2400 мг/сут (n=210) или плацебо (n=104). Эффективность в отношении уменьшения боли, скованности, улучшения функции суставов у эторикоксиба и ибупрофена была аналогичной. Однако терапия эторикоксибом переносилась лучше¹¹.

Эторикоксиб и целекоксиб – два препарата, относящиеся к селективным ингибиторам ЦОГ-2. В исследовании С.О. Bingham и соавт. (2007) эффективность и безопасность эторикоксиба в минимальной дозе 30 мг/сут не отличались от таковых целекоксиба в дозе 200 мг/сут. Длительность

лечения больных ОА составила 26 недель¹².

В 2017 г. B.R. da Costa и соавт. (2017) провели метаанализ 76 рандомизированных исследований с участием более 58 тыс. больных ОА. Ученые оценивали эффективность разных классов НПВП и их доз. Парацетамол оказался клинически неэффективным. Лучший результат в отношении снижения боли и восстановления функции суставов зафиксирован на фоне терапии диклофенаком в максимальной дозе 150 мг/сут. Эторикоксиб в дозе 60 мг/сут купировал боль так же эффективно, как диклофенак¹³.

Согласно результатам метаанализа 2018 г., эторикоксиб, целекоксиб и ацеклофенак занимают самые высокие позиции среди НПВП по уменьшению болевого синдрома, оцениваемого с помощью индекса выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC)¹⁴.

Большой интерес представляют результаты метаанализа, проведенного X. Feng и соавт. (2018). Установлено, что терапия эторикоксибом у больных ОА и РА не увеличивала риск развития нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ. При этом в отличие от применения диклофенака и напроксена

³ Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology // *Biorheology*. 2002. Vol. 39. № 1–2. P. 237–246.

⁴ Malemud C.J. Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis // *BioDrugs*. 2004. Vol. 18. № 1. P. 23–35.

⁵ Blom A.B., van der Kraan P.M., van den Berg W.B. Cytokine targeting in osteoarthritis // *Curr. Drug Targets*. 2007. Vol. 8. № 2. P. 283–292.

⁶ Daheshia M., Yao J.Q. The interleukin 1beta pathway in the pathogenesis of osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 2008. Vol. 35. № 12. P. 2306–2312.

⁷ Devezza L., Teoh L., Ochoa-Albiztegui E. et al. Do bone marrow lesions reactivate endochondral ossification leading to osteophyte genesis? // *ACR*, 2017. Abstr. 2947.

⁸ Barr A.J., Campbell T.M., Hopkinson D. et al. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17. ID 228.

⁹ Wluka A.E., Lombard C.B., Cicuttini F.M. et al. Tackling obesity in knee osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013. Vol. 9. № 4. P. 225–235.

¹⁰ Zacher J., Feldman D., Gerli R. et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2003. Vol. 19. № 8. P. 725–736.

¹¹ Wiesenhutter C.W., Boice J.A., Ko A. et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Mayo Clin. Proc.* 2005. Vol. 80. № 4. P. 470–479.

¹² Bingham C.O., Sebba A.I., Rubin B.R. et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies // *Rheumatology (Oxf.)*. 2007. Vol. 46. № 3. P. 496–507.

¹³ Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis // *Lancet*. 2017. Vol. 390. № 10090. P. e21–e33.

¹⁴ Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W. et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a network meta-analysis // *Mod. Rheumatol.* 2018. P. 1–8 [Epub ahead of print].



прием эторикоксиба ассоциировался с уменьшением такого риска¹⁵. Изучению влияния эторикоксиба на периферическую и центральную сенситизацию у 37 пациентов с болевым синдромом при ОА коленных суставов было посвящено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое четырехнедельное перекрестное исследование, проведенное L. Arendt-Nielsen и соавт. Ученые оценивали порог болевой чувствительности в области коленного сустава, расширение зоны гипералгезии (изменение болевой чувствительности в области голени). В группе эторикоксиба по сравнению с группой плацебо в об-

ласти коленного сустава и голени порог чувствительности достоверно повышался (восприимчивость болевых рецепторов к стимулам снижалась)¹⁶. Согласно результатам исследования P. Moss и соавт. (2017), через 14 дней приема эторикоксиба в дозе 60 мг/сут у 80 пациентов с ОА коленных суставов выраженность боли по WOMAC уменьшилась на 32,6%, общий счет по опроснику Pain DETECT – на 23,6%. Кроме того, зафиксировано снижение других показателей нейропатической боли¹⁷. Эффективность эторикоксиба доказана у 500 пациентов с ОА при недостаточном ответе на

другие анальгетики (целекоксиб, мелоксикам, парацетамол, диклофенак и др.). Перевод этих больных на эторикоксиб (препарат Аркоксия®) в дозе 60 мг/сут в течение четырех недель способствовал снижению боли при ходьбе по ровной поверхности на 30% и более по визуальной аналоговой шкале¹⁸. Таким образом, результаты исследований подтверждают анальгезирующую и противовоспалительную эффективность и хорошую переносимость эторикоксиба в терапии остеоартрита и других воспалительных артритов, сопровождающихся болью.



Д.м.н.
А.Е. Каратеева

Чем, сколько и как лечим остеоартрит

ми, важнейшим из которых считается болевой синдром. Боль при ОА не только неприятный симптом, но и признак прогрессирования заболевания. Это подтверждено данными двух метаанализов. Один из них был посвящен оценке рентгенологического прогрессирования остеоартрита (79 исследований), другой – его клиническому прогрессированию (38 исследований). Авторы этих двух работ пришли к единому заключению: уровень боли является первостепенным фактором риска прогрессирования остеоартрита^{19,20}. Именно поэтому одним из важных направлений комплексной терапии является купирование основных симптомов, в первую очередь боли.

P.G. Conaghan и соавт. (2015) провели опрос 1187 больных ОА из шести стран Европы. Все опрошенные не менее 14 дней получали активную терапию по поводу ОА. Эффективность лечения оценивали по краткому опроснику оценки боли (Brief Pain Inventory – BPI). Терапия признавалась неадекватной при значении более четырех баллов. Согласно полученным данным, 54% пациентов с ОА, несмотря на проводимую обезболивающую терапию, оказались неудовлетворены лечением²¹. При ОА применяются препараты быстрого (НПВП, парацетамол, опиоиды, в/с глюкокортикостероиды) и замедленного действия (хондропротекторы, в/с гиалуронат, препара-

По словам заведующего лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний НИИР, д.м.н. Андрея Евгеньевича КАРАТЕЕВА, остеоартрит – заболевание с четкими клиническими проявления-

¹⁵ Feng X., Tian M., Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analysis // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 1. ID e0190798.

¹⁶ Arendt-Nielsen L., Egsgaard L.L., Petersen K.K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis // Pain. 2016. Vol. 157. № 8. P. 1634–1644.

¹⁷ Moss P., Benson H.A., Will R., Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial // Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25. № 11. P. 1781–1791.

¹⁸ Lin H.Y., Cheng T.T., Wang J.H. et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial // Int. J. Rheum. Dis. 2010. Vol. 13. № 2. P. 144–150.

¹⁹ Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What are the prognostic factors for radiographic progression of knee osteoarthritis? A meta-analysis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2015. Vol. 473. № 9. P. 2969–2989.

²⁰ De Rooij M., van der Leeden M., Heymans M.W. et al. Prognosis of pain and physical functioning in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2016. Vol. 68. № 4. P. 481–492.

²¹ Conaghan P.G., Peloso P.M., Everett S.V. et al. Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies // Rheumatology (Oxf.). 2015. Vol. 54. № 2. P. 270–277.



Симпозиум компании MSD

ты аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы, антидепрессанты, антиконвульсанты), а также физиотерапия и реабилитация. С чего следует начинать терапию? По мнению докладчика, важно назначать быстро- и медленнодействующие средства в комплексе и использовать в дебюте препараты, которые быстро купируют боль. Их применение в начале лечения позволит добиться хорошей комплаентности.

При выборе терапии следует учитывать фенотип заболевания – локализацию поражения, происхождение боли и ее интенсивность, степень структурных и функциональных изменений, наличие синовита и т.д.

Выбирая препарат, необходимо также установить наличие коморбидных патологий, которые способны утяжелить течение остеоартрита. Так, в исследовании LOGICA при опросе 374 ревматологов в отношении наличия коморбидности у 3293 больных ОА установлено, что высокий и средний сердечно-сосудистый риск имел место у подавляющего большинства пациентов (44,2 и 28,5% соответственно). Высокий и средний риск в отношении патологий ЖКТ отмечен в 22,3 и 64,3% случаев²².

В рамках масштабного исследования КОРОНА-2, проведенного в России и восьми странах СНГ, были опрошены 21 185 больных, нуждавшихся в приеме НПВП. У них выявляли факторы риска развития осложнений со стороны органов ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Высокий и средний риск развития ЖКТ-осложнений зафиксирован у 67,4% пациентов (29,0 и 38,4% соответственно), сердечно-сосудистых событий – у 67,1% (23,0 и 44,1%), одновременно ЖКТ-осложнений и сердечно-

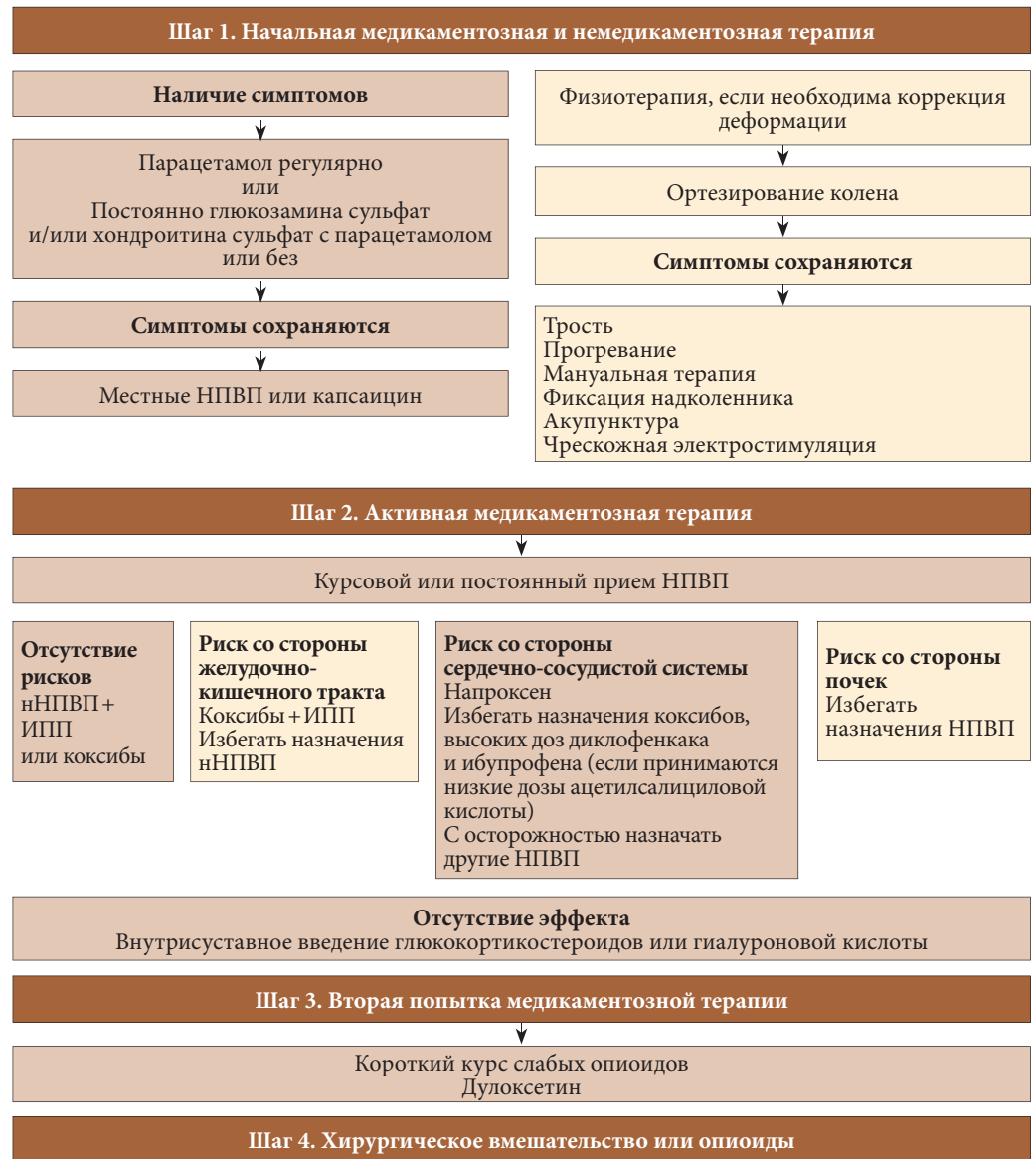


Рис. 1. Алгоритм лечения остеоартрита

сосудистых событий – у 35,2% респондентов (10,8 и 24,4%)²³. А. Mendy и соавт. оценивали риск летального исхода у 51 928 пациентов, 40,6% из которых страдали остеоартритом. У больных ОА риск

летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний был выше на 43%, от диабета – на 50%²⁴. Согласно последним клиническим рекомендациям, лечение ОА должно быть ступенчатым (рис. 1).

²² Lanas A., Tornero J., Zamorano J.L. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 8. P. 1453–1458.

²³ Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2 // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 6. С. 600–606.

²⁴ Mendy A., Park J., Vieira E.R. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study // Int. J. Epidemiol. 2018. [Epub ahead of print].

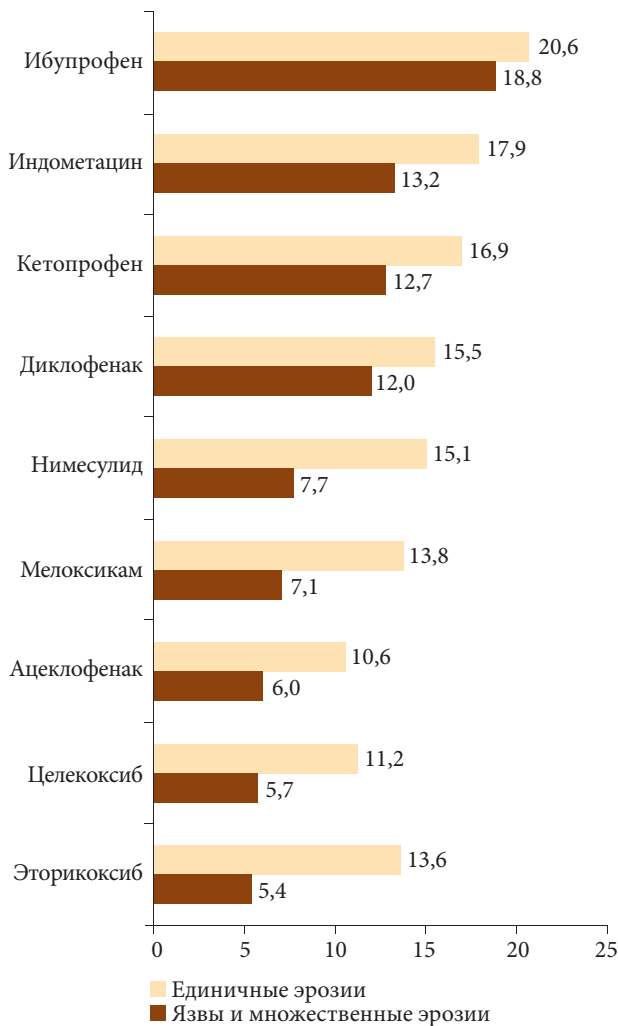


Рис. 2. Частота (%) эндоскопических изменений при использовании разных НПВП

Особое место в терапии ОА отводится НПВП. В настоящее время их можно назначать как для постоянного, так и курсового приема. Эффективность этих препаратов при ОА доказана результатами ряда исследований. При этом существует линейная зависимость эффекта от дозы НПВП¹³.

Каковы преимущества эторикоксиба перед другими НПВП? При пероральном приеме эторикоксиб имеет достаточно высокую, не связанную с белками крови фракцию (8%), способен проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывать центральное действие (блокировать механизмы развития центральной сенситизации).

Терапия эторикоксибом 60 мг/сут в течение 14 дней существенно снижала интенсивность боли у пациентов с ОА, оцениваемую по шкале WOMAC, индексу гипералгезии и опроснику Pain DETECT¹⁶. Применение эторикоксиба в дозе 60 мг/сут в течение 138 недель позволяло уменьшать выраженность боли в два раза и удерживать достигнутый результат на протяжении всего периода исследования¹⁰. Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, поэтому в отличие от неселективных НПВП (нНПВП) характеризуется лучшим профилем безопасности в отношении развития осложнений со стороны ЖКТ.

В подтверждение сказанному А.Е. Каратеев представил данные реальной клинической практики. Так, анализ результатов эзофагогастродуоденоскопии 6341 больного (82,9% женщины), проходившего обследование в НИИР с 2007 по 2016 г., продемонстрировал хороший профиль безопасности эторикоксиба (препарат Аркоксия®). За указанный период только у 5,4% пациентов, принимавших препарат, были выявлены эндоскопические язвы и множественные эрозии. Кроме того, в отличие от диклофенака терапия эторикоксибом реже приводила к развитию язв и множественных эрозий ЖКТ, даже у пациентов с такими факторами риска, как язвенная болезнь в анамнезе, прием низких доз ацетилсалициловой кислоты, возраст старше 65 лет. Частота указанных событий в группах эторикоксиба и диклофенака составила 5,4 и 12% соответственно (рис. 2).

Завершая выступление, А.Е. Каратеев отметил, что лечение больным ОА необходимо подбирать в соответствии с их индивидуальными особенностями и клинической ситуацией, это в равной степени относится и к выбору конкретного НПВП, и к определению длительности его использования.



Д.м.н.
Д.С. Новикова

Сердечно-сосудистая безопасность НПВП: проблема или просто разговоры

Согласно данным, представленным заведующей лабораторией ревмокардиологии НИИР, д.м.н. Дианой Сергеевной НОВИКОВОЙ, наиболее частой коморбидной патологией у пациентов с сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий является артрит²⁵. Реальность такова, что

почти 50% больных артритом страдают сердечно-сосудистой патологией. Поэтому практически ежедневно приходится решать вопросы, связанные с выбором наиболее оптимального препарата для контроля болевого синдрома у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

²⁵ Arnett D.K., Goodman R.A., Halperin J.L. et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and US Department of Health and Human Services // Circulation. 2014. Vol. 130. № 18. P. 1662–1667.



Симпозиум компании MSD

В последние годы появилась еще одна категория риска – очень высокий сердечно-сосудистый риск. Что это означает? Согласно обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии (2018), для такового характерны наличие ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки, аневризмы аорты, заболевания периферических артерий. Кроме того, при очень высоком сердечно-сосудистом риске имеет место значимая атеросклеротическая бляшка любой локализации (стеноз артерии > 50%), сахарный диабет с поражением органов-мишеней, хроническая болезнь почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²), десятилетний риск фатального исхода сердечно-сосудистого заболевания по шкале оценки суммарного риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания (Systematic COronary Risk Evaluation – SCORE) более 10%. Далее докладчик кратко проанализировала эффекты ингибирования ферментов ЦОГ при приеме НПВП. Ингибирование ЦОГ-1 приводит к снижению активности тромбоцитов, опосредованной тромбоксаном А₂. Как следствие, уменьшается риск развития инфаркта миокарда и инсульта. Однако параллельно возрастает риск желудочно-кишечных осложнений и почечной дисфункции. Ингибирование ЦОГ-2 обуславливает активацию тромбо-

цитов, вазоконстрикцию. В результате отмечается увеличение риска инсульта, инфаркта миокарда, но при этом реализуются противовоспалительные эффекты²⁶. Ингибирование ЦОГ-2 оказывает отрицательное влияние на эндотелиальные и гладкомышечные клетки, кардиомиоциты и почки. Активация тромбоцитов, вазоконстрикция, эндотелиальная дисфункция, проаритмогенные эффекты, окислительный стресс, повышение артериального давления (АД) в конечном итоге приводят к коронарному тромбозу, развитию сердечной недостаточности и увеличению количества сердечно-сосудистых осложнений.

Для того чтобы подавить активность тромбоксана, необходимо полностью заблокировать ЦОГ-1 в тромбоцитах. Большинство НПВП может вызвать лишь преходящее ингибирование ЦОГ-1 в тромбоцитах (кроме ацетилсалициловой кислоты в дозе от 30 мг/сут и напроксена в высоких дозах)²⁷.

В то же время все НПВП в той или иной степени являются ингибиторами ЦОГ-2. Установлено, что для реализации их анальгетического и противовоспалительного эффектов необходимо ингибировать активность ЦОГ-2 на 50–90%. Однако умеренная ЦОГ-2-селективность, измеренная в условиях *in vitro*, может быть утеряна в условиях *in vivo*. Это обуславливается повышением дозы НПВП и/или особенностями индивидуального ответа на такую терапию²⁸.

Для того чтобы ответить на вопрос о том, играет ли степень ин-

гибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 роль в повышении риска тромботических осложнений, было проведено масштабное когортное исследование. В течение пяти лет под наблюдением находилось 716 395 пациентов в возрасте 50–84 лет²⁹. Установлено, что все НПВП увеличивали риск инфаркта миокарда, причем он повышался при длительном применении НПВП и увеличении их дозы. У неселективных и селективных НПВП (сНПВП) (коксибов) указанный риск был сопоставим. Достоверно высокий риск был зафиксирован только у рофекоксиба и диклофенака.

Взаимосвязь между развитием тромботических осложнений и селективностью НПВП до сих пор не выявлена. Однако чем выше была степень ингибирования ЦОГ-2 (критическая – 90%), тем выше был риск развития инфаркта миокарда. Эторикоксиб ингибирует ЦОГ-2 менее чем на 90%. Поэтому он ассоциируется с меньшим риском развития инфаркта миокарда, чем препараты, которые ингибируют ЦОГ-2 более чем на 90% (диклофенак, индометацин, рофекоксиб).

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

- ✓ необходимо разделять понятия «селективность НПВП» и «степень ингибирования ЦОГ»;
- ✓ более благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности обладают НПВП, которые ингибируют ЦОГ-1 более чем на 95% или ЦОГ-2 менее чем на 90%;
- ✓ более высокая степень ингибирования ЦОГ-1 ассоциируется с увеличением риска ЖКТ-осложнений;

²⁶ Patrono C., Baigent C. Coxibs, traditional NSAIDs, and cardiovascular safety Post-PRECISION: what we thought we knew then and what we think we know now // Clin. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 102. № 2. P. 238–245.

²⁷ Patrono C. Cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Curr. Cardiol. Rep. 2016. Vol. 18. № 3. P. 25.

²⁸ Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic // FASEB J. 2004. Vol. 18. № 7. P. 790–804.

²⁹ García Rodríguez L.A., Tacconelli S., Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. № 20. P. 1628–1636.



✓ эторикоксиб ингибирует ЦОГ-2 менее чем на 90% и практически не оказывает влияния на ЦОГ-1. Сердечно-сосудистая безопасность нНПВП и сНПВП сравнивалась в метаанализе, включавшем 754 исследования. Согласно его результатам, все классы НПВП увеличивали риск развития сердечно-сосудистых осложнений (кроме напроксена), в том числе сердечной недостаточности. У коксибов и нНПВП (диклофенака, ибупрофена, напроксена) риск был сопоставимым³⁰.

Оценка риска развития инфаркта миокарда на фоне применения НПВП проводилась и в условиях реальной клинической практики. Использование любой дозы диклофенака, напроксена, целекоксиба, ибупрофена в течение недели, месяца и более ассоциировалось с риском развития инфаркта миокарда. Наибольший риск отмечался в первый месяц использования НПВП³¹.

Наиболее крупным и длительным было изучение эторикоксиба и диклофенака в программе MEDAL. В исследовании были включены свыше 34 тыс. пациентов с ОА и РА в возрасте старше 60 лет. У большинства пациентов выявлены факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, 47% участников исследования страдали ар-

териальной гипертензией (АГ), у 38% – отмечали два и более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, порядка 60% пациентов принимали антигипертензивные препараты. Частота сердечно-сосудистых катастроф у получавших данные препараты составила менее чем 4% и была сопоставима как по артериальным тромботическим явлениям, так и по инфаркту миокарда, инсульту, внезапной коронарной смерти. Если по частоте НЯ со стороны почек группы эторикоксиба и диклофенака были сопоставимы, то общая частота желудочно-кишечных осложнений при использовании эторикоксиба оказалась существенно ниже, как и частота случаев отмены терапии из-за ЖКТ-осложнений^{32, 33}. В этом результаты программы MEDAL совпадают с результатами исследования PRECISION, в котором сравнивалась общая кардиобезопасность НПВП. Напроксен и ибупрофен обладали менее благоприятным профилем кардиобезопасности по сравнению с коксибами³⁴. Длительность применения НПВП в программе MEDAL составляла не менее полутора лет. Согласно полученным результатам, прием и эторикоксиба, и диклофенака оказывал

влияние на развитие АГ. Однако в группе эторикоксиба негативный эффект был несколько более выраженным, при этом среднее максимальное повышение АД составляло не более 4,5 мм рт. ст. Максимальное повышение АД регистрировали в первый месяц терапии эторикоксибом 60–90 мг/сут и диклофенаком 150 мг/сут. Факторами риска повышения АД были АГ в анамнезе, возраст 65 лет и старше, ожирение³⁵.

«При наличии указанных факторов риска следует более тщательно контролировать артериальное давление», – прокомментировала Д.С. Новикова. J.A. Pore и соавт. провели метаанализ клинических исследований (n = 1324), чтобы оценить изменение АД на фоне приема НПВП у нормотензивных и гипертензивных пациентов. У пациентов без АГ повышение АД на фоне приема НПВП было незначительным³⁶.

В этой связи представляет интерес оценка гипертензивного эффекта эторикоксиба и диклофенака у больных ОА и РА, проведенная Н. Krum и соавт. по результатам программы MEDAL. Через четыре месяца терапии эторикоксибом у пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и диуретики в качестве монотерапии, не отмеча-

³⁰ Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // Lancet. 2013. Vol. 382. № 9894. P. 769–779.

³¹ Bally M., Dendukuri N., Rich B. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data // BMJ. 2017. Vol. 357. P. j1909.

³² Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.

³³ Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9560. P. 465–473.

³⁴ Solomon D.H., Husni M.E., Libby P.A. et al. The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen, or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial // Am. J. Med. 2017. Vol. 130. № 12. P. 1415–1422.e4.

³⁵ Combe B., Swergold G., McLay J. et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study) // Rheumatology (Oxford). 2009. Vol. 48. № 4. P. 425–432.

³⁶ Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure // Arch. Intern. Med. 1993. Vol. 153. № 4. P. 477–484.



Симпозиум компании MSD

лось достоверного повышения систолического АД³⁷.

Согласно результатам двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с параллельными группами, эторикокиб не уменьшал антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты³⁸.

В исследованиях по безопасности терапии НПВП в сочетании с антикоагулянтами при инфаркте миокарда продемонстрировано, что все НПВП ассоциируются с дозозависимым увеличением абсолютного риска серьезных кровотечений. Однако на фоне применения коксибов в сочетании с варфарином риск желудочно-кишечных кровотечений был меньше, чем при приеме ибупрофена, индометацина, напроксена³⁹.

На основании анализа результатов исследования RE-LY A.P. Kent и соавт. (2018) сделали вывод, что комбинация пероральных антикоагулянтов и НПВП увеличивает риск кровотечений, мозгового инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с мерцательной аритмией. Следует уточнить, что коксибы в спектре принимаемых НПВП отсутствовали⁴⁰.

Исходя из оценки сердечно-сосудистой безопасности НПВП, было сделано заключение: риск развития сердечно-сосудистых осложнений при длительном приеме НПВП и сНПВП сопоставим. На сегодняшний день имеющейся информации

Взаимосвязь между развитием тромботических осложнений и селективностью НПВП до сих пор не выявлена. Однако чем выше степень ингибирования ЦОГ-2 (критическая – 90%), тем выше риск развития инфаркта миокарда. Эторикокиб ингибирует ЦОГ-2 менее чем на 90%. Поэтому он ассоциируется с меньшим риском развития инфаркта миокарда, чем препараты, которые ингибируют ЦОГ-2 более чем на 90% (диклофенак, индометацин, рофекоксиб)

для определения более высокого или низкого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний для конкретного НПВП недостаточно. Все препараты данной группы могут вызывать развитие и дестабилизацию АГ, инфаркта миокарда, инсульта, мерцательной аритмии, сердечной недостаточности, почечной недостаточности. Риск увеличивается с первых недель терапии, независимо от исходного сердечно-сосудистого риска, при этом относительное его увеличение выше у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Безопасного терапевтического окна нет^{41, 42}.

Поскольку на фоне приема НПВП отмечается снижение эффективности почти всех основных классов гипотензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фер-

мента, сартанов, мочегонных средств, бета-адреноблокаторов), за исключением антагонистов кальция, при АГ предпочтение следует отдавать блокаторам кальциевых каналов. Некоторые НПВП (в частности, ибупрофен), но не эторикокиб, блокируют антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты. Комбинация антикоагулянтов и НПВП увеличивает риск кровотечений и инсульта/тромбоэмболических осложнений. Однако терапия коксибами в сочетании с антикоагулянтами ассоциируется с меньшим риском кровотечений. Необходимо также помнить, что комбинация мочегонных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина и НПВП увеличивает риск острой почечной недостаточности^{41, 42}.

³⁷ Krum H., Swergold G., Curtis S.P. et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study // J. Hypertens. 2009. Vol. 27. № 4. P. 886–893.

³⁸ Dallob A., Hawkey C.J., Greenberg H. et al. Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 6. P. 573–585.

³⁹ Cheetham T.C., Levy G., Niu F., Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin // Ann. Pharmacother. 2009. Vol. 43. № 11. P. 1765–1773.

⁴⁰ Kent A.P., Brueckmann M., Fraessdorf M. et al. Concomitant oral anticoagulant and nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in patients with atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 72. № 3. P. 255–267.

⁴¹ Pirlamarla P., Bond R.M. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease // Trends Cardiovasc. Med. 2016. Vol. 26. № 8. P. 675–680.

⁴² Schmidt M., Lamberts M., Olsen A.M. et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for cardiovascular pharmacotherapy of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother. 2016. Vol. 2. P. 108–118.

ревматология



Важными преимуществами Аркоксия® являются удобство приема (один раз в сутки) и возможность сочетания с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, что может быть особенно актуальным у пациентов пожилого возраста

По словам Д.С. Новиковой, у пациентов с ревматическими заболеваниями, как правило, исходно уже отмечается высокий сердечно-сосудистый риск. Они чаще умирают от инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности. В связи с этим в рекомендациях Европейской антиревматической лиги по лечению пациентов с воспалительными артритами и сердечно-сосудистыми осложнениями указано, что назначать нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды следует с осторожностью, особенно пациентам с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском развития таковых.

В связи с этим особый интерес представляют результаты систематического обзора 22 мета-анализов⁴³. G. Zingler и соавт. анализировали только наиболее крупные исследования, включавшие более 1000 пациенто-лет. Все исследования были разделены на три группы по выраженности системного воспаления: высокий, средний и низкий.

Следует отметить, что риск сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП обусловлен двумя факторами – уровнем системного воспаления,

а также перекрестным взаимодействием простагландинов и тромбоксанов. При высоком уровне воспаления, который наблюдается при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, НПВП могут даже снижать исходный сердечно-сосудистый риск. При умеренном уровне воспаления, который наблюдается при остеоартрите у пожилых пациентов, прием НПВП может не повышать сердечно-сосудистый риск. И только при низком уровне воспаления (колоректальная аденома, болезнь Альцгеймера и др.) применение НПВП приводит к существенному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений⁴³.

Полученные в ходе системного анализа данные позволили сделать следующие выводы:

- ✓ увеличенная частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с системным воспалением свидетельствует об уже имевшемся риске сердечно-сосудистых осложнений;
- ✓ НПВП – противовоспалительные препараты. Снижая воспаление, НПВП могут уменьшать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у пациентов с системными воспалительными заболеваниями;
- ✓ повышение сердечно-сосудистого риска характерно для ацетаминофена, опиоидов, глюкокортикостероидов;
- ✓ необходимость использования НПВП у пациентов с системными воспалительными заболеваниями должна оцениваться исходя из показаний для назначения обезболивающей терапии и наличия факторов риска развития НЯ.

«Мы не должны отказываться от НПВП, особенно при хроническом болевом синдро-

ме. В случае с остеоартритом прием НПВП обычно длится две – четыре недели, поэтому вопрос кардиобезопасности стоит менее остро, чем при постоянном приеме. И если раньше мы рассматривали НПВП только как средства для симптоматического лечения ОА, то сегодня в ряде случаев – уже как базисные препараты для купирования воспаления», – подчеркнула докладчик, завершая выступление.

Заключение

Нестероидные противовоспалительные препараты, широко применяемые при ревматических заболеваниях, в том числе при остеоартрите, различаются по селективности ингибирующего воздействия на изоформы ЦОГ, выраженности противовоспалительного и анальгетического эффектов, спектру нежелательных явлений. Эторикоксиб (Аркоксия®) – селективный ингибитор ЦОГ-2. Результаты клинических исследований и продолжительный опыт применения свидетельствуют о его высокой противовоспалительной и анальгетической активности, хорошей переносимости при длительном применении у пациентов с ОА. Эторикоксиб (Аркоксия®) характеризуется более низким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, а по профилю сердечно-сосудистой безопасности не уступает традиционным (неселективным) НПВП. Важными преимуществами Аркоксия® являются удобство приема (один раз в сутки) и возможность сочетания с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, что может быть особенно актуальным у пациентов пожилого возраста. ☺

⁴³ Zingler G., Hermann B., Fischer T., Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks // Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 9. № 11. P. 1479–1492.

РАСШИРЯЯ ГРАНИЦЫ ПРИВЫЧНОГО В ТЕРАПИИ БОЛИ

АРКОКСИА® МОЖЕТ ПРЕДЛОЖИТЬ БОЛЬШЕ, ЧЕМ ВЫ ОЖИДАЕТЕ

- ▶ Широкие терапевтические возможности: дозировки 30, 60, 90, 120 мг¹
- ▶ Достигает максимальной концентрации в плазме так же быстро, как инъекционные формы НПВП^{1,2,5,6,*}
- ▶ Аркоксия® 120 мг оказывает наиболее выраженное обезболивающее действие при острой боли среди всех НПВП, опережая даже Кеторолак 60 мг внутримышечно³
- ▶ Доказано снижает периферическую и центральную сенситизацию^{4,**}



Ключевая информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

Регистрационный номер: ЛСР-009511/08. Торговое название: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (COX-2). В клинических фармакологических исследованиях эторикоксиб дозозависимо ингибировал COX-2, не оказывая влияния на COX-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подтаранным артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Препарат АРКОКСИА® следует применять в минимально эффективной дозе минимально возможным коротким курсом. **Остеоартроз.** Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в день или 60 мг один раз в день. **Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит.** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При состояниях, сопровождающихся острой болью, препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый период. **Острый подтаранный артрит.** Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. **Острая боль после стоматологических операций.** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый период не более 3 дней. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сращение бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимость ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КФ менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гиперкальциемия. Прогрессирующие заболевания почек. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У пациентов с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП; у пациентов, имеющих в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, отеки и задержка жидкости; у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью)—30 мг один раз в день; у пациентов с нарушениями функции почек, одновременно применяющих ингибиторы АПФ, диуретики ангиотензина II, особенно пожилые, у пациентов с снижением креатинина < 60 мл/мин; у пациентов с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП. Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами: антикоагулянтами (например, варфарин); антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел); препаратами, метаболизирующимися сульфотрансферазами. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пожилых, пациентов, которые одновременно принимают другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов старшими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как и/или желудочно-кишечным синдромом, у которых в анамнезе имеются факторы риска развития СС осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки пользы и риска. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата АРКОКСИА® пациентам, у которых в анамнезе имеется сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия. Во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на контроль АД, которое следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость, сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминевой фольги. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Держать при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту врача. **ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.

1. Инструкция по применению препарата Аркоксия. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис. 3. <http://www.bandolier.org.uk/booth/painrap/Acturev/Analgesics/Leagtab.html>. 4. Lars Arendt-Nielsen Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, 2016. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Кеторолак. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Аркоксан. * В дозировке 120 мг. ** В дозировке 60 мг в группе пациентов с остеоартрозом.



000 «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, www.msd.ru
Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. MUSC-1244567-0000 01.2018



Наша эра в лечении спондилоартрита

Спондилоартриты – группа хронических воспалительных ревматических болезней, ассоциирующихся с поражением суставов, позвоночника, а также связок и сухожилий. Заболевания этой группы часто сопровождаются внесуставными проявлениями, поражением различных органов и систем организма. Качество жизни таких пациентов значительно ухудшается, они теряют трудоспособность. Современные инновационные методы медикаментозной терапии позволяют замедлить прогрессирование воспалительного процесса, предотвратить инвалидизацию и улучшить качество жизни больных спондилоартритами. Перспективным и флагманским направлением в лечении данной патологии считается применение генно-инженерных биологических препаратов.

В рамках IV Евразийского конгресса ревматологов, посвященного 60-летию Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, 26 сентября 2018 г. при поддержке компании AbbVie состоялась панельная дискуссия с участием ведущих российских специалистов в области ревматологии. В ходе мероприятия особое внимание было уделено вопросам терапии спондилоартритов, в частности применению генно-инженерных биологических препаратов. Рассмотрены эффективность и безопасность ингибитора фактора некроза опухоли альфа адалимумаба (Хумира®), приведены результаты исследований и данные реальной клинической практики. В ходе дискуссии участники пришли к выводу о необходимости междисциплинарного подхода к лечению больных спондилоартритами и применения современных биологических препаратов с доказанной эффективностью и универсальным влиянием на патогенетические процессы.



Профессор, д.м.н.
В.И. Мазуров

Клинические эффекты генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите

Открыл дискуссию академик Российской академии наук, профессор, д.м.н., главный терапевт и ревматолог Северо-Западного федерального округа, главный терапевт Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского универси-

тета им. И.И. Мечникова Вадим Иванович МАЗУРОВ сообщением о применении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в комплексном лечении больных анкилозирующим спондилитом. Выступающий отметил, что благодаря ГИБП, таким как моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), появилась



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

возможность достигать ремиссии ревматических заболеваний.

Известно, что ФНО-альфа отводится особое значение в формировании и поддержании иммуновоспалительного процесса. Данный цитокин вовлечен в патогенез синовитов, энтезитов, процессы деструкции кости и воспаления в кишечнике при спондилоартритах – группе заболеваний, включающей анкилозирующий спондилит, реактивный и псориатический артрит^{1,2}.

В индукции воспалительного процесса также участвуют интерлейкины (ИЛ). Ось ИЛ-23/ИЛ-17 играет важную роль в патогенезе спондилоартритов, однако данные об их взаимосвязи с активностью воспаления ограничены. Установлено, что ИЛ-23 и цитокины, которые он индуцирует (ИЛ-17, ИЛ-22), участвуют в иммунопатогенезе спондилоартрита.

В связи со сказанным целью таргетной терапии спондилоартритов является достижение стойкой ремиссии путем воздействия на важнейшие звенья иммунопатогенеза.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлены препараты разных групп ГИБП. Среди них пять препаратов – ингибиторов ФНО-альфа, которые различаются структурой молекул, – адалимумаб (Хумира®), цертолизумаба пэгол, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб. К препаратам, ингибирующим ИЛ-17, относятся секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб. Последние два препарата не были зарегистрированы для применения на территории РФ на дату проведения симпозиума. Устекинумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое нейтрализует действие ИЛ-12/ИЛ-23. В настоящее время разрабатываются препараты, направленные на се-

ллективное ингибирование ИЛ-23 (ризанкизумаб, тилдракизумаб и др.). В перечень препаратов, которые используются для лечения псориатического артрита, входят селективный ингибитор семейства янус-киназ тофацитиниб, а также апремиласт, который ингибирует фосфодиэстеразу и стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов.

Выбор метода биологической терапии при спондилоартритах зависит от особенностей патогенеза, клинических проявлений и локализации процесса.

На данный момент времени одним из наиболее широко применяемых ингибиторов ФНО-альфа является препарат Хумира® (адалимумаб). Его эффективность доказана при большинстве иммуновоспалительных заболеваний, среди которых анкилозирующий спондилит, нерентгенологический спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз, болезнь Крона и язвенный колит. Препарат целенаправленно воздействует на определенные звенья патогенеза заболевания, в частности блокирует провоспалительные цитокины, замедляя прогрессирование процесса.

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) и Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society – ASAS), опубликованным в 2016 г., ведение больных анкилозирующим спондилитом предполагает комбинирование нефармакологических и фармакологических методов лечения. Прежде всего пациентам показаны нефармакологические методы, такие как повышение уровня знаний о патологии, отказ от вредных

привычек, лечебная физкультура, физиотерапия. При наличии симптомов в качестве первой линии назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в максимально переносимой дозе с учетом соотношения «риск – польза». Анальгетики могут использоваться при остаточной боли, неэффективности или плохой переносимости НПВП, а также при наличии противопоказаний к последним. В отсутствие ответа на терапию первой линии могут быть назначены инъекции глюкокортикостероидов в места костно-мышечного воспаления. Сульфасалазин может быть показан при наличии периферического артрита. На следующем этапе лечения у пациентов с высокой активностью заболевания должен быть рассмотрен вопрос о добавлении ГИБП – ингибиторов ФНО-альфа. В отсутствие терапевтического ответа от применения ингибитора ФНО-альфа через 12 недель переходят к следующему этапу лечения – перевод больного на второй ингибитор ФНО-альфа или ингибиторы ИЛ-17.

В 2015 г. Группа по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) подготовила рекомендации, в которых были представлены алгоритмы ведения пациентов с псориатическим артритом в зависимости от преобладания того или иного поражения. Речь, в частности, идет о периферическом артрите, поражении позвоночника, энтезите, дактилите, поражении кожи и ногтей.

Для лечения пациентов с псориатическим артритом рекомендуются ГИБП, прежде всего ингибиторы ФНО-альфа³.

Ревматология

¹ Sieper J., Braun J., Dougados M., Baeten D. Axial spondyloarthritis // Nat. Rev. Dis. Primers. 2015. Vol. 1. P. 15013.

² Taurog J.D., Chhabra A., Colbert R.A. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 26. P. 2563–2574.

³ Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis // Arthritis Rheum. 2016. Vol. 68. № 5. P. 1060–1071.



Профессор, д.м.н.
А.М. Ли́ла

**Экстраартикулярные проявления спондилоартрита:
роль данных клинической практики в принятии решения
о выборе ГИБП**

По словам д.м.н., профессора, директора Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой Александра Михайловича ЛИЛЫ, спондилоартриты часто сопровождаются внесуставными проявлениями и коморбидностью, что требует специальных знаний и индивидуального подхода к терапии. Известно, что почти у половины больных анкилозирующим спондилитом отмечается пора-

жение других органов и систем (увеиты, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания)⁴. При этом наиболее часто нарушается функция органа зрения⁵. Согласно результатам одних исследований, частота внесуставных проявлений у больных анкилозирующим спондилитом со временем нарастает. Наиболее часто встречается увеит (рис. 1)⁶. В других исследованиях продемонстрировано, что с увеличением длительности заболевания доля пациентов без внесуставных проявлений уменьшается. Так, при длительности заболевания менее десяти лет количество больных спондилоартритом без внесуставных проявлений составило 70,5%, более десяти лет – 54,9%. Однако у страдаю-

щих спондилоартритом более десяти лет по сравнению с пациентами с длительностью заболевания менее десяти лет частота встречаемости увеита оказалась выше – 26,3 против 11% соответственно⁷.

Нарушение функции органа зрения может быть ранним признаком спондилоартрита. Увеит – воспаление сосудистой оболочки глаза, при котором могут поражаться не только передняя, периферическая или задняя, но и вся сосудистая оболочка (панувеит). При спондилоартритах, в частности анкилозирующем, часто развивается острый передний увеит. Особенности увеитов при спондилоартритах являются острое начало, одностороннее поражение, развитие спонтанных ремиссий, частые рецидивы. Кроме того, такие увеиты часто ассоциируются с наличием антигена гистосовместимости HLA-B27. Острый передний увеит может быть фактором неблагоприятного прогноза при анкилозирующем спондилите. Как правило, отмечаются высокая активность основного заболевания, сниженная функциональная активность. Установлено, что применение ингибиторов ФНО-альфа для лечения увеита у больных спондилоартритами позволяет быстро купировать симптомы и предотвратить повторные обострения.

В настоящее время проведен ряд исследований, посвящен-

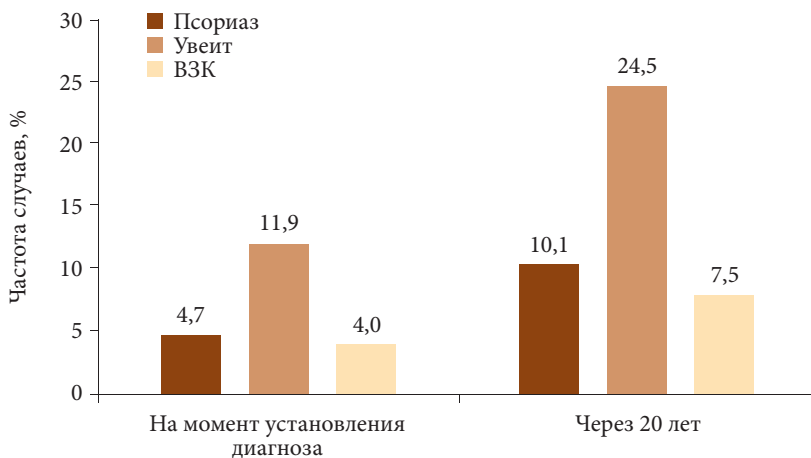


Рис. 1. Частота внесуставных проявлений анкилозирующего спондилита по мере увеличения длительности заболевания

⁴ Baysal O., Durmuş B., Ersoy Y. et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis // Rheumatol. Int. 2011. Vol. 31. № 6. P. 795–800.

⁵ El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications // Eur. J. Intern. Med. 2011. Vol. 22. № 6. P. 554–560.

⁶ Stolwijk C., Essers I., van Tubergen A. et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 7. P. 1373–1378.

⁷ Wakefield D., Chang J.H. Epidemiology of uveitis // Int. Ophthalmol. Clin. 2005. Vol. 45. № 2. P. 1–13.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

ных влиянию терапии ингибиторами ФНО-альфа на частоту обострений увеитов у пациентов с аксиальными спондилоартритами. При сопоставлении количества обострений увеита у больных спондилоартритом на фоне ГИБП инфликсимаба, адалимумаба и этанерцепта установлено, что у пациентов, получавших адалимумаб, рецидивы увеита наблюдались реже. Профессор А.М. Лила подчеркнул, что при ведении пациентов со спондилоартритами необходимо придерживаться междисциплинарного подхода. Учитывая частоту различных внесуставных проявлений, требуется тесное взаимодействие между специалистами разных областей – ревматологами, офтальмологами, акушерами-гинекологами, гастроэнтерологами, колопроктологами, хирургами, терапевтами.

Далее докладчик акцентировал внимание на проблеме ВЗК. По данным наблюдений, у пациентов со спондилоартритами часто отмечаются признаки субклинического ВЗК⁸. В исследова-

нии SpACE при использовании капсульной эндовидеоскопии воспаление в тонкой кишке (аналогичное болезни Крона) обнаруживали у 42,2% пациентов со спондилоартритом. При этом риск развития ВЗК возрастал при увеличении длительности ревматического заболевания⁹. При выявлении признаков ВЗК у больных спондилоартритом требуется коррекция терапии или изменение ее направления, назначение ГИБП.

Согласно рекомендациям ASAS/EULAR 2016 г., при выборе терапии следует учитывать наличие внесуставных проявлений. По мнению экспертов, моноклональные антитела к ФНО-альфа эффективны при ВЗК и для профилактики рецидивов увеитов. В отношении этанерцепта получены противоречивые данные. У пациентов с активным ВЗК следует избегать применения ингибиторов ИЛ-17, поскольку секукинумаб не продемонстрировал эффективность по сравнению с плацебо при болезни Крона¹⁰. Кроме того, у части пациентов в клиническом исследова-

нии отмечалось ухудшение течения болезни Крона.

Анализ результатов исследований подтверждает, что воспаление в кишечнике является предиктором ответа на лечение ингибиторами ФНО-альфа. Пациенты с аксиальным спондилоартритом и воспалительными изменениями в биоптатах лучше отвечали на терапию ингибиторами ФНО-альфа, чем пациенты с нормальной гистологической картиной.

В заключение профессор А.М. Лила подчеркнул, что внесуставные проявления вносят огромный вклад в общее бремя спондилоартритов. Наличие воспалительного процесса в кишечнике – важный фактор, определяющий выбор терапии, помимо активности и длительности заболевания. Высокая распространенность нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами позволяет рассматривать отдельные препараты из группы ингибиторов ФНО-альфа в качестве биологической терапии первой линии.

Возможности предотвращения рентгенологического прогрессирования анкилозирующего спондилита

Профессор, д.м.н., заведующий лабораторией серонегативных спондилоартритов, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой Шандор Федорович ЭРДЕС представил аудитории современные подходы к терапии анкилозирующего спондилита. По словам выступающего, лечение таких

больных направлено на контроль симптомов воспаления и предупреждение прогрессирования структурных повреждений.

Показатели рентгенологического прогрессирования (R-прогрессирования) у разных пациентов могут различаться. Минимальный период для оценки R-прогрессирования анкилозирующего спондилита – два года¹¹.



Профессор, д.м.н.
Ш.Ф. Эрдес

⁸ Scarpa R., Manguso F, D'Arienzo A. et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 5. P. 1241–1246.

⁹ Kopylov U., Starr M., Watts C. et al. Detection of Crohn disease in patients with spondyloarthritis: The SpACE capsule study // J. Rheumatol. 2018. Vol. 45. № 4. P. 498–505.

¹⁰ Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 6. P. 978–991.

¹¹ Baraliakos X., Listing J., von der Recke A., Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis – evidence for major individual variations in a large proportion of patients // J. Rheumatol. 2009. Vol. 36. № 5. P. 997–1002.



Из этого следует, что рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование, в котором будет продемонстрирован эффект лекарственного препарата на замедление R-прогрессирования (с длительностью не менее двух лет), не может быть выполнено по этическим причинам. Возникают также сложности с получением прямых доказательств прогрессирования. Кроме того, скорость R-прогрессирования зависит от активности заболевания¹². Так, в этом году опубликована работа, посвященная R-прогрессированию на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа в зависимости от активности анкилозирующего спондилита. Величина R-прогрессирования ассоциировалась с активностью заболевания, а наименьшая вероятность прогрессирования наблюдалась у пациентов с неактивным заболеванием (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) $\leq 1,3$)¹³. ASDAS $\leq 1,3$ признано основной целью лечения в стратегии лечения до достижения цели (Treat to Target – T2T).

К предикторам R-прогрессирования при аксиальных спондилоартритах относятся:

- ✓ повышенный уровень С-реактивного белка;
- ✓ наличие структурных изменений;
- ✓ отек костного мозга;
- ✓ мужской пол;
- ✓ выявление HLA-B27;
- ✓ курение.

Безусловно, современная терапия может влиять на прогрессирование спондилоартрита. Важными условиями для его замедления считаются ранняя диагностика, раннее начало лечения, его непрерывность и длительность. Первые данные, подтвердившие важность

этого, были получены еще в прошлом веке. В 2000-е гг. был проведен ряд исследований, продемонстрировавших эффективность терапии анкилозирующего спондилита с использованием НПВП в отношении R-прогрессирования. За два года наблюдения оно было наименее выражено в группе непрерывного приема НПВП по сравнению с группой приема НПВП по требованию¹⁴. Согласно собственным данным докладчика, прогрессирование рентгенологических изменений крестцово-подвздошных суставов за два года при раннем аксиальном спондилоартрите также отмечалось в большей степени у пациентов, получавших НПВП по требованию, в отличие от больных, регулярно принимавших НПВП.

«Что касается оценки R-прогрессирования заболевания на фоне ингибиторов ФНО-альфа, то этой теме также было посвящено много исследований», – отметил выступающий. Так, ингибиторы ФНО-альфа тормозили прогрессирование спондилоартрита. Известно, что препараты данной группы препятствуют развитию воспаления и следовательно костной ткани и, как следствие, предотвращают появление патологических очагов в костной ткани.

Последние исследования показывают, что раннее начало терапии ингибиторами ФНО-альфа коррелировало с более медленной скоростью R-прогрессирования. Отсрочка начала лечения ингибиторами ФНО-альфа более чем на десять лет ассоциировалась с более высокой вероятностью прогрессирования патологии по сравнению с ранним началом терапии. Корреляция с более медленным прогрессированием при

использовании ингибиторов ФНО-альфа отмечена только при длительности наблюдения свыше 3,9 года. Исследователями сделан вывод, что ингибиторы ФНО-альфа замедляют прогрессирование анкилозирующего спондилита, особенно при ранней инициации терапии и длительном их применении¹⁵.

В свою очередь мультивариативный анализ 616 радиографических интервалов у 432 пациентов с анкилозирующим спондилитом подтвердил, что предшествующее лечение препаратами анти-ФНО снижало риск прогрессирования на протяжении последующего двухлетнего периода на 50%¹³.

Таким образом, лечение ингибиторами ФНО-альфа пациентов с анкилозирующим спондилитом имеет клинически значимый эффект в отношении замедления R-прогрессирования, если лечение продолжается не менее двух лет, и этот эффект опосредуется снижением воспалительной активности.

Подводя итог, профессор Ш.Ф. Эрдес отметил, что благодаря результатам исследований выявляется все больше факторов, влияющих на R-прогрессирование анкилозирующего спондилита. Среди них мужской пол, курение, повышенный индекс массы тела, наличие синдесмофитов и использование бисфосфонатов.

На сегодняшний день установлен ряд фактов, свидетельствующих о возможностях замедления прогрессирования анкилозирующего спондилита:

- рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование длительностью не менее двух лет, в котором будет показан эффект лекарств-

¹² Ramiro S., van der Heijde D., van Tubergen A. et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 8. P. 1455–1461.

¹³ Molnar C., Scherer A., Baraliakos X. et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss clinical quality management cohort // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 1. P. 63–69.

¹⁴ Wanders A., Heijde D., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.

¹⁵ Haroon N., Inman R.D., Learch T.J. et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. 2013. Vol. 65. № 10. P. 2645–2654.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

- венного препарата на замедление R-прогрессирования, не может быть выполнено по этическим причинам;
- скорость R-прогрессирования зависит от активности заболевания. Наименьшая вероятность прогрессирования отмечена у пациентов с неактивным заболеванием, что будет являться основной целью лечения в стратегии T2T;
- замедление R-прогрессирования возможно в случае ранней диагностики, раннего начала активной терапии, непрерывного и длительного лечения НПВП, в дальнейшем – анти-ФНО-препаратами;
- радиографические структурные повреждения позвоночника необратимо отражаются на подвижности позвоночника и качестве жизни пациентов;
- устойчивое улучшение подвижности позвоночника отмечено у пациентов, получавших препарат Хумира® в течение пяти лет (продленная фаза исследования ATLAS);
- раннее и длительное лечение ингибиторами ФНО-альфа снижает скорость формирования новой костной ткани в позвоночнике, однако требуются дополнительные доказательства этого факта;
- лечение анти-ФНО-препаратами пациентов с анкилозирующим спондилитом клинически значимо в отношении замедления R-прогрессирования, если лечение продолжается не менее двух лет;
- пациентам с факторами риска прогрессирования требуется как можно раньше назначать анти-ФНО-терапию;
- на данный момент времени четких выводов о замедлении R-прогрессирования на фоне применения ингибиторов ИЛ-17 не может быть сделано. Низкий уровень R-прогрессирования в исследовании MEASURE 1 при применении секукинумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом может быть связан как с эффектом препарата, так и с особенностями популяции пациентов (раннее заболевание, более низкая активность и др.). Для более точных выводов требуются дополнительные исследования¹⁶.

Псориатический артрит как мультидисциплинарная проблема

Как отметила руководитель лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н. Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА, трудно найти более мультидисциплинарную проблему, чем псориатический артрит. Ведение пациентов с этим заболеванием требует пристального внимания дерматологов, ревматологов, врачей общей практики.

Наряду с тяжелым повреждением кожи серьезной проблемой у больных псориатическим артритом становится боль в суставах. Деформация суставов признана причиной серьезных функциональных нарушений и основной причиной инвалидизации.

С целью ранней диагностики псориатического артрита пациенты с псориазом при наличии таких жалоб, как артралгия, пяточная боль, утомляемость, скованность, должны наблюдаться у врача-ревматолога. Это позволит предупредить развитие

деструкций суставов и функциональных нарушений. Так, у больных псориазом без признаков псориатического артрита при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто отмечают энтезопатию, субклинические синовиты: энтезит крыла подвздошной кости и бессимптомный синовит правого тазобедренного сустава. Поэтому широко обсуждается вопрос так называемой предклинической стадии псориатического артрита.

У пациентов с псориазом чаще, чем у здоровых лиц, при проведении МРТ выявляют синовиты, теносиновиты и остейты. У больных псориазом чаще поражаются проксимальные и дистальные межфаланговые суставы. Кроме того, по данным МРТ и компьютерной томографии при псориазе нередко обнаруживают эрозии суставов кистей и костные пролиферации. Раннее начало терапии, до клинической манифестации артрита, может способствовать снижению риска возникновения этого заболевания и приостановить прогрес-



Д.м.н.
Т.В. Коротаева

сирование эрозивных костных образований и других структурных повреждений скелета.

В настоящее время применяется новый подход к лечению псориаза и псориатического артрита. Речь, в частности, идет о ГИБП, в первую очередь ингибиторах ФНО-альфа. При псориатическом артрите ингибиторы ФНО-альфа уменьшают активность воспалительного процесса, задерживают R-прогрессирование и улучшают функциональное состояние больных. Так, к 48-й неделе ингибиторы ФНО-альфа способствовали замед-

¹⁶ Braun J, Baraliakos X, Deodhar A. et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 6. P. 1070–1077.



Рис. 2. Частота назначения ГИБП при псориатическом артрите

лению рентгенологического прогрессирования в суставах¹⁷. Еще одной важной проблемой является коморбидность. У больных отмечается повышенный риск развития сахарного диа-



К.м.н.
М.М. Хобейш

По словам руководителя Центра генно-инженерной биологической терапии, доцента кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, к.м.н. Марианны Михайловны ХОБЕЙШ, в соответствии с современной концепцией псориаз представляет собой системное иммуно-

бета 2-го типа, артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения, ишемической болезни сердца, болезни Крона, ВЗК, увеита, депрессии и др. Поэтому в основе лечения псориатического артрита должен лежать мультидисциплинарный подход. «Кроме того, необходимо учитывать вероятную коморбидность больного. Одним из важных критериев для выбора терапии является безопасность», – подчеркнула Т.В. Коротаева.

По данным метаанализа, эффективным препаратом для снижения сердечно-сосудистого риска у больных псориатическим артритом и псориазом является метотрексат. Однако ингибиторы ФНО-альфа также снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при ревма-

тоидном артрите, псориатическом артрите и псориазе¹⁸.

Эффективность ингибиторов ФНО-альфа адалимумаба и инфликсимаба при псориатическом артрите, псориазе, болезни Крона, язвенном колите соответствовала самому высокому уровню доказательности (Ia).

По данным Российского регистра больных псориатическим артритом, наиболее часто в качестве препарата первой линии используют адалимумаб (рис. 2).

Завершая выступление, Т.В. Коротаева отметила, что широкий спектр клинических проявлений псориатического артрита и наличие коморбидности обуславливают необходимость применения индивидуального подхода к лечению таких пациентов.

Системный подход к терапии псориаза

ассоциированное воспалительное заболевание.

Среди целей лечения псориаза не только разрешение кожного поражения, достижение минимальной активности и ремиссии псориатического артрита, предотвращение инвалидизации, но и контроль над коморбидными состояниями, улучшение качества жизни пациентов. В рекомендациях экспертов GRAPPA содержится перечень подходов к терапии основных клинических вариантов псориатического артрита, включая периферические артриты, поражение позвоночника с вовлечением кожи и ногтей, дактилиты и энтезиты. Среди предложенных методов лечения помимо топических препаратов на первом месте стоят базисные противовоспалительные препараты и ГИБП. Ингибиторы ФНО-альфа фигурируют в группе безусловно рекомен-

дованных при бляшечном псориазе и псориазе ногтей.

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению псориаза, при среднетяжелом и тяжелом процессе показаны средства системной базисной противовоспалительной терапии (циклоsporин, метотрексат, ацитретин, системная фотохимиотерапия), блокаторы сигнальных путей (апремиласт, тофацитиниб) и ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт, секукинумаб)¹⁹.

Алгоритм лечения псориаза включает различные схемы в зависимости от формы заболевания. При среднетяжелой и тяжелой формах, распространенности кожного поражения свыше 10%, наличии псориатического артрита или эритродермии назначают небиологические системные базисные средства. После оценки эффективности терапии (8–12 недель) решается

¹⁷ Goulabchand R., Mouterde G., Barnetche T. et al. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 2. P. 414–419.

¹⁸ Roubille C., Richer V., Starnino T. et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 3. P. 480–489.

¹⁹ Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. М., 2015.



Она одна такая*

Новая бесцитратная форма выпуска препарата ХУМИРА® 40 мг/0,4 мл

Теперь меньше боли** при введении!

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ по применению лекарственного препарата Хумира®

Регистрационный номер: ЛП-004593. **МНН:** Адалимумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными р55 и р75 рецепторами и ФНО- α . **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Взрослые: • Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). В комбинации с метотрексатом препарат Хумира® снижает скорость прогрессирования повреждения суставов (по данным рентгенографического исследования) и улучшает функциональную активность. • Активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). • Активный анкилозирующий спондилит. • Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени): - при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии; - при неэффективности (или снижении эффективности) или непереносимости инфликсимаба. • Хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фототерапия, и другие варианты системной терапии не являются оптимальными. • Язвенный колит среднетяжелой и тяжелой степени при неадекватном ответе на традиционную терапию, включая кортикостероиды и/или 6-меркаптопурин или азатиоприн, а также при непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии. • Аксиальный спондилоартрит без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита, но при наличии объективных признаков воспаления по повышенному уровню СРБ и/или данным МРТ, при отсутствии адекватного ответа на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами или их непереносимости. • Активный гнойный гидраденит средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. **Дети:** • Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 2 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом. • Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии. • Активный энтезит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** • Гиперчувствительность к адалимумабу или любому его вспомогательным компонентам. • Беременность. • Период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет (кроме пациентов от 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом, пациентов от 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) и пациентов от 6 лет с активным энтезит-ассоциированным артритом). • Инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. • Совместный прием с антагонистами ФНО или другими генно-инженерными биологическими противовоспалительными препаратами (например, анакинра и абатацепт). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** Подкожно. Лечение препаратом Хумира® проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций больные могут самостоятельно вводить себе препарат. Препарат Хумира® вводят подкожно в область бедра или живота. Рекомендуемый режим дозирования для взрослых и детей по каждому показанию приведен в полной инструкции по медицинскому применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Были проведены исследования препарата Хумира® у пациентов с ревматоидным артритом, полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и спондилоартритом, принимающих препарат как в качестве монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом. Образование антител было ниже при одновременном назначении препарата Хумира® с метотрексатом в сравнении с монотерапией. Введение препарата Хумира® без метотрексата приводило к повышению образования антител, ускорению клиренса и снижению эффективности адалимумаба. Противопоказано применять препарат Хумира® в комбинации с анакинрой. Противопоказано применять препарат Хумира® в комбинации с абатацептом. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Побочные реакции, возможно причинно-связанные с применением препарата, как клинические, так и лабораторные, приведены с указанием частоты (очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$, но $< 1/100$). Очень часто: инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и герпес-вирусную пневмонию), лейкемопения (включая нейтропению и эритроцитоз), анемия; повышение концентрации липидов: головная боль; тошнота; рвота; боль в животе; повышение активности печеночных ферментов; сыпь (в т.ч. экзема/атопическая); носово-мышечная боль; реакции в месте инъекции (включая эритему). Часто: генерализованные инфекции (включая инфекцию, кандидоз и грипп), инфекции ЖКТ (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихию, флегмону, импетиго, неорганизирующий фасцит и опоясывающий лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простую герпес, ретровирус герпес и поражения зубов), инфекции половых путей (включая вульвовагинальную микотическую инфекцию), инфекции мочевого/мочеполового тракта (включая пиелонефрит), грибковые инфекции, инфекции суставов;

доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и плоско-клеточный рак); тромбоцитопения, лейкоцитоз; реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (включая сезонную аллергию); гипокальциемия, повышение концентрации мочевой кислоты, аномальные концентрации натрия, гипонатриемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация; изменения настроения (включая депрессию), беспокойство, бессонница; парестезии (включая гипестезии), мигрень, компрессия корешка нерва; конъюнктивит, нарушения зрения, блефарит, отек глаз; вертиго; тахикардия; гипертония, покраснение кожи, гематомы/кашель, астма, одышка; кровотечение ЖКТ; диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Шегрена, ухудшение или впервые выявленный псориаз (в т.ч. ладонно-подошвенный пустулезный псориаз), крапивница, кровотечение (в т.ч. пурпура), дерматит (в т.ч. экзема), онхокозия, гипергидроз, алопеция, зуд; мышечные спазмы (в т.ч. повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови); гематурия, почечная недостаточность; боль в грудной клетке, отеки, пирексия; нарушения в системе свертывания крови (включая увеличение активированного частичного тромбопластинного времени), положительные результаты теста на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение концентрации лактатдегидрогеназы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** **Инфекция.** Пациенты, принимающие антагонисты ФНО, более подвержены развитию серьезных инфекций. Нарушение функции легких может повысить риск развития инфекций. В связи с этим, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет появления инфекций, в том числе туберкулеза, до начала лечения, во время лечения и после окончания лечения препаратом Хумира®. Не следует начинать лечение препаратом Хумира® у пациентов с активной инфекцией, в том числе хронической или локализованной, пока она не будет вылечена. До начала терапии препаратом Хумира® следует провести оценку на наличие активного или неактивного (латентного) туберкулеза у всех пациентов. Также следует провести противотуберкулезное профилактическое лечение до начала применения препарата Хумира® у пациентов с несколькими или значимыми факторами риска развития туберкулеза, несмотря на отрицательный результат теста на туберкулез, а также у пациентов с прошлым латентным или активным туберкулезом в анамнезе, для которых невозможно подтвердить проведение адекватного курса лечения. Носителей ВГВ, нуждающихся в лечении препаратом Хумира®, необходимо тщательно наблюдать на наличие признаков и симптомов активной инфекции ВГВ на протяжении всего периода терапии и в течение нескольких месяцев после ее прекращения. **Аллергические реакции.** В ходе клинических исследований серьезные аллергические реакции, связанные с применением препарата Хумира®, наблюдались редко. В случае возникновения анафилактической реакции или другой серьезной аллергической реакции, введение препарата Хумира® следует немедленно прекратить и начать соответствующую терапию. **Злокачественные новообразования и лимфолипролиферативные нарушения.** В ходе контролируемой части клинических исследований антагонистов ФНО наблюдалось больше случаев злокачественных опухолей, в том числе лимфомы, среди пациентов, получавших антагонист ФНО, в сравнении с пациентами контрольной группы. Однако они случались редко. В пострегистрационный период были отмечены редкие случаи Т-клеточной лимфомы печени и селезенки у пациентов, получавших лечение адалимумабом. Эта редкая форма Т-клеточной лимфомы имеет очень агрессивное течение заболевания и, как правило, является смертельной. При применении препарата Хумира® наблюдались некоторые случаи возникновения такой Т-клеточной лимфомы печени и селезенки у молодых пациентов при сопутствующем лечении азатиоприном или 6-меркаптопуринном по поводу воспалительного заболевания кишечника. **Гематологические реакции.** Сообщалось о редких случаях панцитопении, в том числе апластической анемии, при применении антагонистов ФНО. Сообщалось о незначительных явлениях со стороны системы крови, в том числе клинически значимой цитопении (например, тромбоцитопении, лейкопении) при применении препарата Хумира®. **Аутоиммунные процессы.** Лечение препаратом Хумира® может привести к образованию аутоиммунных антител. Пациенты пожилого возраста. Частота серьезных инфекций среди пациентов старше 65 лет, получающих лечение препаратом Хумира®, была выше, чем у пациентов в возрасте до 65 лет: 3,6% по сравнению с 1,4% соответственно. При лечении лиц пожилого возраста, следует уделять особое внимание риску развития инфекции. **Особые указания при серьезных инфекциях, других оппортунистических инфекциях, реактивации гепатита В, неврологических осложнениях, подавлении иммунитета, вакцинации, одновременном применении биологических базисных препаратов для лечения ревматоидного артрита (БПВП) или антагонистов ФНО, при хирургическом вмешательстве, непродолжительности тонкой кишки** приведены в полной инструкции по медицинскому применению. **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для подкожного введения 40 мг/0,4 мл. Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЗббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

* ХУМИРА® 40 мг/0,4 мл, бесцитратная форма препарата адалимумаб <<http://gls.rosminzdrav.ru/gls.aspx>>. Доступ от 20.11.2018

**Хумира® 40 мг/0,4 мл. Инструкция по медицинскому применению; Nash P. et al. Rheumatol Ther (2016) 3:257–270.

Информация для фармацевтических и медицинских работников

RU-HUM-180129
ноябрь 2018

реклама

abbvie

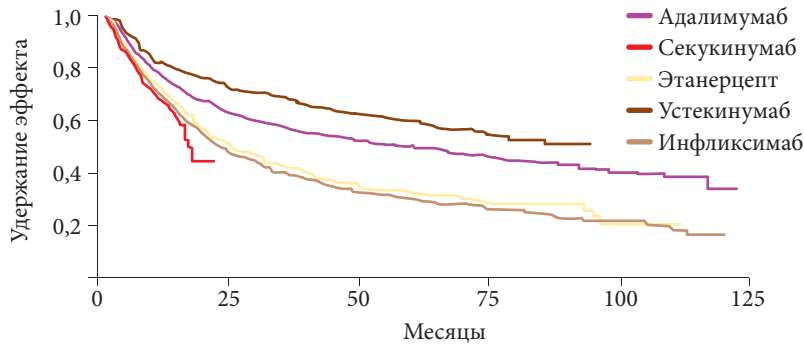


Рис. 3. Удержание терапевтического эффекта на фоне терапии разными ГИБП (по данным регистра DERM BIO)

вопрос о том, оставить пациента на этой терапии, или добавить синтетические таргетные базисные противовоспалительные препараты, или перейти на ГИБП.

Препарат Хумира® (адалимумаб) – широко применяемый ингибитор ФНО-альфа при псориазе и псориатическом артрите. Согласно результатам итальянского обсервационного исследования PSONG, на фоне применения адалимумаба у больных псориазом отмечалось достижение и поддержание в течение восьми лет индекса тяжести поражения псориазом (Psoriasis

Area Severity Index – PASI) на уровне 90 и 100, что означает улучшение на 90% относительно исходной клинической картины²⁰.

Данные реальной клинической практики (регистр пациентов с псориазом DERM BIO) свидетельствуют, что наилучший показатель «выживаемость терапии» у препарата устекинумаб, немного ему уступает адалимумаб. Наихудшая выживаемость оказалась у секукинумаба (рис. 3)²¹.

Согласно данным регистра ESPRIT, в течение восьми лет 45,0–65,5% из всех пациентов и 50,0–64,2% из по-

лучавших адалимумаб как новое назначение достигли по общей оценке врача (Physician's Global Assessment – PGA) результата «чистая кожа» или «почти чистая кожа». Эффективность адалимумаба оставалась стабильной в течение всего указанного периода. По данным регистра BADBIR, к шестому году терапии адалимумабом PASI 90 и PGA 0/1 («чистая кожа» или «почти чистая кожа») удерживали 54 и 67% пациентов соответственно.

В заключение М.М. Хобейш привела несколько клинических примеров, свидетельствующих об эффективности адалимумаба (препарата Хумира®) в лечении псориаза и псориатического артрита. Она подчеркнула, что даже у пациента в тяжелом состоянии, с псориатической эритродермией, активным прогрессирующим псориатическим артритом через две недели терапии адалимумабом отмечалось улучшение. На восьмой неделе терапии адалимумабом – значительное очищение кожных покровов (PASI 80), снижение активности псориатического артрита (по шкале Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 50).

Вместо заключения...

В завершение симпозиума эксперты поделились важными новостями в области иммунологии. В конце 2017 г. в России была зарегистрирована новая бесцитратная форма выпуска препарата Хумира® (раствор для подкожного введения) 40 мг/0,4 мл (адалимумаб)^{22, 23}. Бесцитратная форма выпуска препарата Хумира® защищена патентом²⁴. В отличие от препарата Хумира® 40 мг/0,8 мл новый препарат имеет не только меньший объем, но и усовершенствованный состав. В нем

отсутствуют цитраты, фосфаты и натрия хлорид.

Цитрат натрия применялся для стабилизации активного вещества (адалимумаба). Однако он оказывал раздражающий эффект в месте введения инъекции. Удаление цитратного стабилизатора позволило снизить болевые ощущения при введении препарата. Кроме того, это способствовало уменьшению объема вводимого раствора в два раза, что также снизило дискомфорт при проведении процедуры. В этой связи можно рассчитывать

на улучшение приверженности к лечению пациентов, получающих препарат Хумира®.

Информация о преимуществах бесцитратной формы выпуска Хумира® 40 мг/0,4 мл включена в инструкцию, в том числе данные рандомизированных исследований об уменьшении болевых ощущений на 84% по сравнению с обычной формой^{22, 23}. В Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» указано, что пациент имеет право на «облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами». ☺

²⁰ Potenza M.C., Peris K., Berardesca E. et al. Use of biological drugs in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in Italy: results from the PSONG survey // *Dermatol. Ther.* 2018. Vol. 31. № 1.

²¹ Egeberg A., Ottosen M.B., Gniadecki R. et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2018. Vol. 178. № 2. P. 509–519.

²² Хумира® 40 мг/0,4 мл. Инструкция по медицинскому применению.

²³ Nash P., Vanhoof J., Hall S. et al. Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Ther.* 2016. Vol. 3. № 2. P. 257–270.

²⁴ www.findpatent.ru/patent/263/2639386.

Ревматология



ЕВРАЗИЙСКИЙ
ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ
ФОРУМ
EURASIAN
ORTHOPEDIC
FORUM

28–29 ИЮНЯ 2019

Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

eoforum.ru

7 ПРИЧИН ПОСЕТИТЬ ЕВРАЗИЙСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ФОРУМ

1. Более 5000 участников из 80 стран Азии, Европы, Африки, Северной и Южной Америки. Мероприятие посетят врачи, ученые, представители госведомств, производители и дистрибьюторы лекарств и медицинских изделий
2. Научная программа включает дискуссии по 17 секциям, а также ряд мероприятий «на полях» EOF, таких как II BRICS-SPINE Summit и симпозиум BIOBRIDGE Russia
3. В рамках форума организуется обширная выставка медицинских изделий и оборудования на 3200 м²
4. Деловая программа включает 9 дискуссионных мероприятий, выездное совместное заседание РСПП и ТПП РФ
5. Зона нетворкинга, электронная платформа для поиска потенциальных партнеров
6. Инициативу проведения форума поддержали Министерство здравоохранения РФ, Министерство промышленности и торговли РФ, Министерство труда и социальной защиты РФ, Совет Федерации, Государственная Дума, Торгово-промышленная палата, Российский союз промышленников и предпринимателей, Федеральное медико-биологическое агентство России и Департамент здравоохранения города Москвы
7. Стоимость участия – 2500 р., для клинических ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений – 1000 р.





Ревматоидный артрит и коморбидные состояния. Что нужно знать практикующему ревматологу?

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита предполагает достижение стойкой ремиссии или низкой активности заболевания, что обуславливает необходимость выбора наиболее эффективных методов терапии. Однако при их назначении следует учитывать наличие коморбидных заболеваний, которые во многом определяют течение и прогноз ревматоидного артрита.

В рамках IV Евразийского конгресса ревматологов при поддержке компании «Санофи» 28 сентября 2018 г. состоялся симпозиум, посвященный проблемам лечения пациентов с коморбидными состояниями при ревматоидном артрите. Особое внимание докладчиков и участников симпозиума было уделено принципам ведения таких пациентов. Кроме того, были рассмотрены возможности применения ингибитора рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ-6) – блокатора одного из ключевых звеньев патогенеза ревматоидного артрита. Сделан вывод, что применение ингибитора рецепторов ИЛ-6 сарилумаба может не только уменьшить клиническую выраженность заболевания и способствовать достижению ремиссии у больных ревматоидным артритом, но и корректировать коморбидные состояния.



Профессор, д.м.н.
В.И. Мазуров

Президент, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заслуженный деятель науки РФ Вадим Иванович МАЗУРОВ отметил, что ревматоидный артрит – распространенное хроническое аутоиммунное заболевание, на фоне которого часто развиваются другие заболевания, также ассоции-

Интерлейкин 6 в патогенезе ревматоидного артрита и развитии коморбидных состояний

рованные с нарушением иммунной системы и воспалительными процессами. В свою очередь коморбидные состояния негативно влияют на течение ревматоидного артрита, снижают эффективность терапии. Следует подчеркнуть, что у больных ревматоидным артритом часто отмечаются усталость, депрессия, которые утяжеляют течение основного заболевания и ухудшают качество жизни.

Установлено, что при ревматоидном артрите значительно повышен риск развития сердечно-сосудистых катастроф, в частности инфаркта миокарда. Риск развития инфаркта миокарда у больных ревматоидным артритом сопоставим с таковым у пациентов с сахарным диабетом¹. Кроме того, у пациентов с ревматоидным артритом отмечается раннее развитие атеросклероза, тромбоза, ишемических сердечно-сосудистых заболеваний.

При ревматоидном артрите нередко поражаются органы дыхания. Интерстициальное поражение легких является одним из самых распространенных и клинически значимых респираторных осложнений. Оно сопряжено с развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности и часто становится причиной летального исхода.

В настоящее время распространенность сахарного диабета 2 типа достигает размеров эпидемии. У пациентов с ревматоидным артритом дополнительные риски развития диабета связаны с длительным применением базисных противовоспалительных препаратов и, конечно, приемом глюкокортикостероидов.

Нарушение функции почек у пациентов с ревматоидным артритом является еще одной из часто встречаемых коморбидностей. Самым неблагоприятным в отно-

¹ Lindhardsen J., Ahlehoff O., Gislason G.H. et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 6. P. 929–934.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

шении течения и прогноза ревматоидного артрита признан вторичный амилоидоз. Последний ассоциируется с развитием быстро прогрессирующей почечной недостаточности и потребностью в гемодиализе. По разным данным, частота обнаружения амилоидоза у данной категории больных варьируется от 7 до 40%².

Депрессивные состояния достаточно часто сопутствуют ревматоидному артриту³, что существенно снижает качество жизни пациентов и приверженность лечению.

Докладчик подчеркнул, что к развитию суставных проявлений ревматоидного артрита приводит дисбаланс цитокинов адаптивного и врожденного иммунитета. Основным звеном патогенеза является иммунологическая дисрегуляция, сопровождающаяся процессами аутоиммунизации и формированием различных классов антител, а также гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, факторов роста, металлопротеиназ, принимающих участие в поражении тканей суставов и целого ряда внутренних органов.

Одной из причин суставных и системных проявлений ревматоидного артрита является гиперпродукция интерлейкина (ИЛ) 6 клетками синовиальной оболочки⁴. Данный интерлейкин признан одним из ключевых цитокинов воспалительного процесса. Острое и хроническое воспаление при ревматоидном

артрите может сопровождаться системной реакцией, приводящей к повышению белков острой фазы. ИЛ-6 – главный индуктор их продукции печенью.

При ревматоидном артрите ИЛ-6 участвует в регуляции остеодеструкции и способен влиять на метаболизм костной ткани. ИЛ-6 является мощным индуктором экспрессии RANKL (receptor activation of NF-kB ligand) фибробластами синовиальной оболочки и остеобластами⁵. При этом он может также активировать Th17-клетки, обеспечивая гиперпродукцию ИЛ-17, который также стимулирует экспрессию RANKL на остеобластах⁶. Обращает внимание тот факт, что ИЛ-6 сам по себе может индуцировать дифференцировку остеокластов, вне зависимости от RANKL. Участие ИЛ-6 также доказано в развитии остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом⁷.

Не менее важную роль ИЛ-6 играет в развитии анемии у пациентов. Он индуцирует продукцию гепсидина, блокирующего захват железа из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также выход железа из макрофагов.

Кроме того, ИЛ-6 вносит свой вклад в дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к развитию депрессии и утомляемости. Гетерогенность ревматоидного артрита, возможно, объясняется разными сигнальными путями фактора некроза опухоли (ФНО) альфа

и ИЛ-6. Так, если ФНО-альфа осуществляет свое стимулирующее действие через ядерный фактор транскрипции NF-kB, то ИЛ-6 передает сигнал через путь, который связан с JAK (janus kinase – янускиназа) и STAT (signal transducer and activator of transcription – сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции), активирующих транскрипцию ключевых генов-мишеней⁸. Можно предположить, что различные сигнальные пути ФНО-альфа и ИЛ-6 в определенной степени могут объяснять их особые патогенетические механизмы в формировании иммунновоспалительного процесса при ревматоидном артрите⁹.

ИЛ-6 обладает способностью взаимодействовать как со своим мембранным рецептором, так и с растворимым. В результате связывания моноклональных антител с мембранными и растворимыми рецепторами ИЛ-6 блокируются и классический, и трансигнальный пути ИЛ-6.

Сарилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое селективно связывается с мембранным и растворимым рецепторами ИЛ-6. Взаимодействуя с рецептором ИЛ-6, сарилумаб блокирует связывание ИЛ-6 с его рецепторами и, таким образом, прерывает цитокин-опосредованный сигнальный каскад, участвующий в формировании и прогрессировании иммунновоспалительного процесса при ревматоидном артрите.

² Сорока Н.Ф., Тушина А.К., Юдина О.А. Поражение почек при ревматоидном артрите // www.bsmu.by/files/eeca3b22d23936264b21c73998f72be8/.

³ Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 1. P. 62–68.

⁴ Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor // *Rheumatology (Oxf.)*. 2010. Vol. 49. № 1. P. 15–24.

⁵ Takayanagi H. New developments in osteoimmunology // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012. Vol. 8. № 11. P. 684–689.

⁶ Sato K., Suematsu A., Okamoto K. et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction // *J. Exp. Med.* 2006. Vol. 203. № 12. P. 2673–2682.

⁷ Coulson K.A., Reed G., Gilliam B.E. et al. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry // *J. Clin. Rheumatol.* 2009. Vol. 15. № 4. P. 155–160.

⁸ Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2004. Vol. 5. № 10. P. 836–847.

⁹ 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.



Профессор, д.м.н.
А.В. Гордеев

Продолжил симпозиум д.м.н., профессор, заведующий лабораторией ранних артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) Андрей Викторович ГОРДЕЕВ. Он отметил важную роль провоспалительного цитокина ИЛ-6 в патогенезе не только ревматоидного артрита, но и большого количества заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая патология.

«Не вызывает сомнений тот факт, что ревматоидный артрит является фактором риска развития тяжелых сопутствующих хронических состояний», – подчеркнул выступающий. Доказано, что ревматоидный артрит – независимый фактор риска развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения¹⁰.

Возникает закономерный вопрос: что является первичным – коморбидность у пациента или ревматоидный артрит? По данным исследований, коморбидность в дебюте ревматоидного артрита наблюдается в 50% случаев. Второй пик дебюта ревматоидного артрита приходится на вторую половину жизни, поэтому частота встречаемости коморбидных состояний у пациентов значительно увеличивается.

Роль ингибирования интерлейкина 6 в лечении мультиморбидных пациентов с ревматоидным артритом

Исходя из сказанного ранее можно сделать вывод, что при выборе тактики лечения больных ревматоидным артритом необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний.

На сегодняшний день становится очевидным, что традиционные принципы лечения больных ревматоидным артритом с коморбидными заболеваниями требуют пересмотра. Подход к лечению таких больных ранее подразумевал только снижение активности патологии. Однако анализ данных исследований показывает, что достижение ремиссии ревматоидного артрита не приводит к улучшению общего состояния пациентов. Кроме того, частота развития сопутствующих заболеваний может нарастать в геометрической прогрессии. Поэтому ключевым моментом современной стратегии лечения ревматоидного артрита является принцип «лечим больного, а не болезнь», то есть с учетом мультиморбидного окружения. Проводимая терапия должна не только приводить к снижению активности ревматоидного артрита, но и способствовать достижению ремиссии сопутствующих заболеваний.

Далее профессор А.В. Гордеев сфокусировал свое выступление на эффектах ИЛ-6 в развитии различных заболеваний и возможностях ингибиторов ИЛ-6.

ИЛ-6 занимает одно из центральных мест в патогенезе ревматоидного артрита, а также оказывает негативное воздействие на углеводный и липидный обмен. Согласно данным исследований, гиперпродукция ИЛ-6 вызывает

развитие системного воспаления, дислипидемии, инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия.

Сегодня появились данные о патогенетической взаимосвязи между метаболическим синдромом и ревматоидным артритом. Ревматоидный артрит и метаболические нарушения являются индукторами одинаковых физиологических, морфологических и иммунологических изменений на различных уровнях. Так, результаты исследований подтвердили, что ожирение является не пассивным, а одним из основных факторов возникновения и прогрессирования аутоиммунных заболеваний¹¹.

Воспалительные цитокины, вырабатываемые жировой тканью, оказывают влияние на резистентность к инсулину. Установлено, что ИЛ-6 – потенциальный медиатор формирования инсулинорезистентности у больных ревматоидным артритом. Инсулинорезистентность способствует снижению концентрации циркулирующего BNP (brain natriuretic peptide – мозговой натрийуретический пептид) – фактора риска развития хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистический анализ данных показал, что у пациентов с ревматоидным артритом резистентность к инсулину связана с более высокими концентрациями NT-pro-BNP. Скорее всего, это может быть обусловлено увеличенной концентрацией ИЛ-6 у данной категории больных¹².

Провоспалительный цитокин ИЛ-6, участвующий в патогенезе

¹⁰ Solomon D.H., Goodson N.J., Katz J.N. et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. № 12. P. 1608–1612.

¹¹ Versini M., Jeandel P.Y., Rosenthal E., Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. № 9. P. 981–1000.

¹² Bradham W.S., Ormseth M.J., Oeser A. et al. Insulin resistance is associated with increased concentrations of NT-proBNP in rheumatoid arthritis: IL-6 as a potential mediator // Inflammation. 2014. Vol. 37. № 3. P. 801–808.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ревматоидного артрита, регулирует взаимодействие инсулинчувствительных тканей, кишечных L-клеток и клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, способствуя развитию инсулинорезистентности. Сочетание ревматоидного артрита и сахарного диабета является неблагоприятным фактором прогноза.

В ретроспективном анализе данных исследований MOBILITY и TARGET продемонстрировано, что применение препарата сарилумаб связано со снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с сахарным диабетом и у пациентов без него¹³. Ингибирование ИЛ-6 статистически более значимо снижало кон-

центрацию HbA1c как у больных с диабетом, так и без него¹⁴.

Результаты исследования MONARCH свидетельствуют, что блокатор рецепторов ИЛ-6 сарилумаб превосходит ингибитор ФНО-альфа в снижении биомаркеров костной деструкции и сердечно-сосудистого риска, если применяется в режиме монотерапии¹⁵.

Анемия хронических заболеваний как мультиморбидное состояние: роль ИЛ-6

По словам д.м.н., ведущего научного сотрудника лаборатории ранних артритов НИИР им. В.А. Насоновой Елены Андреевны ГАЛУШКО, вопросы анемии хронических заболеваний (анемии воспаления) изучаются медицинским сообществом в течение достаточно длительного времени. Впервые анемия воспаления была описана G. Cartwright в начале 1970-х гг.¹⁶ В 1980-е гг. N. Hansen охарактеризовал анемию хронического заболевания как «мешок нерешенных вопросов»¹⁷. Однако уже в 1993 г. G.D. Roodman было высказано предположение о связи анемии с активностью провоспалительных цитокинов¹⁸.

В нашей стране первопроходцами в области изучения анемии хронического заболевания являются В.И. Мазуров и А.М. Лиля.

Анемия хронического заболевания возникает при любом заболевании длительностью более двух недель. Среди ее причин указывают хронические инфекции,

воспаление, патологию почек, печени, эндокринную патологию и даже процессы физиологического старения. Она также развивается при опухолях и аутоиммунных заболеваниях.

Анемия воспаления ассоциируется с нарушением иммунной системы – дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. В основе ее развития лежит нарушение обмена железа. Согласно современным представлениям, патогенез анемии воспаления многофакторный¹⁹.

Всасывание железа происходит через кишечник, в процессе пищеварения железо попадает в энтероциты, оттуда – в плазму крови. Железо в организме хранится в виде ферритина (депо) в гепатоцитах. На синтез гема ежедневно тратится 25–30 г железа, а всасывается с едой около 2 г/сут.

Следует различать сывороточное и тканевое железо. Сывороточное железо определяется в крови. Тканевое находится, в частности, в макрофагах и в виде фер-



Д.м.н.
Е.А. Галушко

ритина в печени. Из макрофагов тканевое железо поступает на эритропоэз. Все эти процессы регулируются ключевым белком гепсидином. Гепсидин – белковый цистеиновый полипептид, который синтезируется главным образом гепатоцитами. Открытие гепсидина стало ключевым моментом в изучении анемии воспаления.

В НИИР им. В.А. Насоновой было проведено исследование, которое показало, что уровень гепсидина является независимым предиктором развития анемии воспаления у больных ревмато-

¹³ Genovese M.C. Sarilumab plus DMARDs reduces fasting glucose, HbA1c in RA patients with diabetes // American College of Rheumatology Annual Meeting. 2017. Abstr. 1822 // www.healio.com/rheumatology/rheumatoid-arthritis/news/online/%7Ba660a4da-550e-4f2d-af24-2b3bc6882d44%7D/sarilumab-plus-dmards-reduces-fasting-glucose-hba1c-in-ra-patients-with-diabetes.

¹⁴ Otsuka Y., Kiyohara C., Kashiwado Y. et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study. PLoS One. 2018. Vol. 13. № 4. ID e0196368.

¹⁵ Burmester G.R., Fiore S., Hu C.-C. et al. Efficacy and safety of switching from adalimumab to sarilumab in an open-label extension of a phase 3 monotherapy trial in patients with active rheumatoid arthritis // ACR, 2017. Abstr. 2482.

¹⁶ Cartwright G.E. The anemia of chronic disorders // Semin. Hematol. 1966. Vol. 3. № 4. P. 351–375.

¹⁷ Hansen N.E. The anaemia of chronic disorders a bag of unsolved questions // Scand. J. Haematol. 1983. Vol. 31. № 5. P. 397–402.

¹⁸ Roodman G.D. Mechanisms of erythroid suppression in the anemia of chronic disease // Blood Cells. 1987. Vol. 13. № 1–2. P. 171–184.

¹⁹ Langer A.L., Ginzburg Y.Z. Role of hepcidin-ferroportin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of anemia of chronic inflammation // Hemodial. Int. 2017. Vol. 21. Suppl. 1. P. S37–S46.



идным артритом²⁰. Определение уровня гепсидина позволяет четко дифференцировать вид анемии при ревматоидном артрите – железodefицитная анемия (ЖДА) или анемия воспаления. При анемии воспаления уровень гепсидина повышается. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом, болезнью Стилла, ювенильным ревматоидным артритом) повышается уровень гепсидина, который блокирует выход железа из депо печени и всасываемость железа кишечником²¹. Вследствие этого возникает функциональный дефицит железа, что отражается на результатах биохимического анализа крови. У больных с анемией воспаления выявляется сниженный уровень железа в сыворотке, который можно ошибочно трактовать как ЖДА. Однако помимо блокировки выхода из депо и всасывания железа у таких больных происходит перегрузка тканей железом с развитием токсических эффектов. В результате усиливается воспаление и развивается цитокиновый шторм. В ряде исследований доказано, что ИЛ-6 является ключевым цитокином, активирующим повышение уровня гепсидина при воспалении. Через три часа после введения агента воспаления происходило увеличение значений ИЛ-6, через шесть часов определяли пик экспрессии гепсидина и снижение уровня железа в сыворотке²². Это было подтверж-

дено в исследованиях с участием больных ранним ревматоидным артритом. Так, у лиц с анемией выявлено достоверное повышение уровня только ИЛ-6, но не других цитокинов. При этом отмечалась четкая корреляция между уровнем гемоглобина и ИЛ-6. Связь показателей гемоглобина с уровнем других цитокинов (ИЛ-1, ФНО-альфа) не выявлена²³.

Таким образом, механизмы анемии воспаления разнонаправленные. С одной стороны, перегрузка железом тканей, с другой – дефицит железа в сыворотке. Дефицит железа в сыворотке приводит к функциональному дефициту железа в эритроидном отделе, хронической гипоксии, дефициту эритропоэтина, развитию и прогрессированию хронической болезни почек, аутоиммунному тиреоидиту, гипотиреозу и развитию сердечно-сосудистой патологии²⁴.

Перегрузка тканей железом при анемии воспаления оказывает влияние на макрофаги и ведет к усилению иммунного ответа с гиперпродукцией ИЛ-6 и ФНО, цитокиновому шторму, снижению антимикробных функций, стимуляции роста микробов. Перегрузка железом повышает риск развития инфекционных осложнений, туберкулеза и других инфекций, а также способствует ускорению образования атеросклеротических бляшек. При перегрузке железом в гепатоцитах наблюдается ускоренное окисле-

ние холестерина (липопротеинов низкой плотности) с увеличением атерогенного потенциала, образование пенных клеток и гиперферретинемия (вторичный эффект на холестерин) и поддержание порочного цикла атерогенеза^{21, 24}.

Согласно данным регистра CORRONA, в который вошли результаты наблюдений за 10 397 больными в течение шести лет, при анемии чаще выявлялись ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, инсульт, сахарный диабет и язвенное кровотечение²⁵.

Анализ результатов исследований показывает, что анемия приводит к выраженному снижению работоспособности.

Установлено также, что уровень гемоглобина коррелирует с показателями качества жизни больных ревматоидным артритом. У пациентов с анемией, у которых на фоне лечения при одинаковой его эффективности было зарегистрировано повышение уровня гемоглобина более чем на 1 г/л, отмечалось достоверное улучшение показателей по опроснику оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire – HAQ) по сравнению с теми, у кого уровень гемоглобина не менялся²⁶.

Как отметила Е.А. Галушко, анемия является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ревматоидным артритом. Установлено, что анемия увеличивает скорость рентгенологи-

²⁰ Галушко Е.А., Белецкий Д.А., Александрова Е.Н., Кашишкова Л.Н. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 52. № 3. С. 19–24.

²¹ Nairz M., Schroll A., Demetz E. et al. Ride on the ferrous wheel – the cycle of iron in macrophages in health and disease // Immunobiology. 2015. Vol. 220. № 2. P. 280–294.

²² Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113. № 9. P. 1271–1276.

²³ Nikolaisen C., Figenschau Y., Nossent J.C. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality // J. Rheumatol. 2008. Vol. 35. № 3. P. 380–386.

²⁴ Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases // Eur. J. Intern. Med. 2014. Vol. 25. № 1. P. 12–17.

²⁵ www.corrona.org/registries/rheumatoid-arthritis.

²⁶ Han C., Rahman M.U., Doyle M.K. et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2007. Vol. 34. № 11. P. 2177–2182.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ческого прогрессирования ревматоидного артрита²⁷.

В связи со сказанным проблема разработки способов коррекции анемии у пациентов с ревматоидным артритом крайне актуальна. Сравнение эффективности различных ГИБП в купировании анемии воспаления у 153 788 больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике свидетельствует, что наиболее выраженное повышение уровня гемоглобина отмечалось на фоне терапии блокаторами рецепторов ИЛ-6²⁸.

Сарилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело иммуноглобулина (Ig) G1, которое селективно связывается с мембраносвязанным, и с растворимым

рецептором ИЛ-6. Связываясь с рецептором ИЛ-6, сарилумаб блокирует его связывание с ИЛ-6 и тем самым прерывает цитокин-опосредованный сигнальный каскад, который наряду с другими факторами и механизмами приводит к развитию анемии воспаления²⁹.

Кроме того, сарилумаб превосходит ингибиторы ФНО-альфа в степени повышения уровня гемоглобина в режиме монотерапии (рис. 1)³⁰.

Подводя итог, Е.А. Галушко отметила, что многообразие причин и многофакторность патогенеза анемии воспаления обуславливают актуальность проведения дальнейших исследований в этой области.

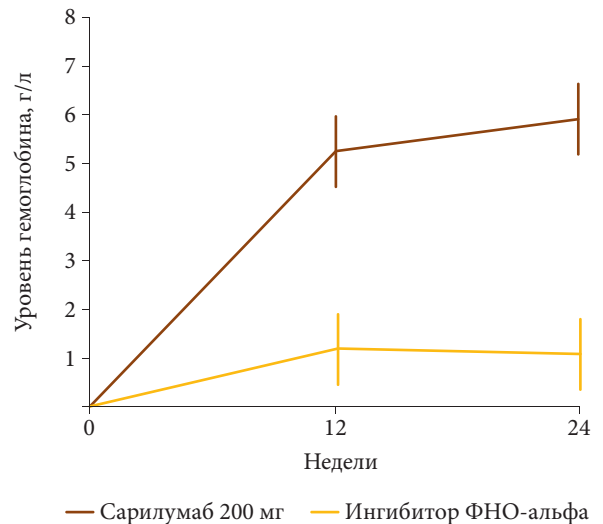


Рис. 1. Динамика уровня гемоглобина на фоне терапии ингибиторами ИЛ-6 (сарилумабом) и ФНО-альфа

Применение ингибиторов ИЛ-6 у коморбидных пациентов с ревматоидным артритом. Опыт реальной клинической практики

Продолжил тему профессор Евгений ФАЙСТ (отделение ревматологии и клинической иммунологии Университетской клиники Шарите, Берлин, Германия). Он отметил, что ревматоидный артрит является системным аутоиммунным заболеванием, в патогенезе которого ИЛ-6 играет значительную роль, особенно в дебюте заболевания.

В настоящее время ревматоидный артрит признан наиболее частым ревматическим заболеванием.

Патология ассоциируется с высоким риском нарушений работы внутренних органов и высокой смертностью вследствие сердечно-сосудистых нарушений, включая инфаркт. Поэтому лечение ревматоидного артрита необходимо начинать своевременно, используя окно возможностей – первые месяцы от дебюта заболевания.

Существуют разные способы воздействия на воспалительный процесс при ревматоидном артрите, в их числе – блокирование ИЛ-6. Согласно последним рекомендациям Немецкого общества ревматологов (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie – DGRh), при невозможности проведения комбинированной терапии метотрексатом наиболее обоснованной является монотерапия антагонистами рецепторов ИЛ-6 тоцилизумабом и сарилумабом. Эти препараты продемонстрировали большую эффективность при ревматоидном артрите, чем адалимуаб в режиме монотерапии.

В последние годы были проведены клинические исследования эффективности и безопасности препарата сарилумаб в терапии ревматоидного артрита. В частности, влияние сарилумаба на активность заболевания как



Профессор Е. Файст

в виде монотерапии, так в составе комбинированной терапии. Далее докладчик представил несколько клинических случаев.

Клинический случай 1. Мужчина 65 лет с серопозитивным ревматоидным артритом. В марте 2014 г. принял участие в исследовании TARGET.

Исходные показатели крови от сентября 2013 г.: ревматоидный фактор (РФ) – 400 Ед/мл, анти-

²⁷ Möller B., Scherer A., Förger F. et al. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 4. P. 691–696.

²⁸ Paul S.K., Montvida O., Best J.H. et al. Effectiveness of biologic and non-biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: New evidence from real-world data // Semin. Arthritis Rheum. 2018. Vol. 47. № 4. P. 478–484.

²⁹ Smolen J.S., Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis // Nat. Rev. Drug. Discov. 2003. Vol. 2. № 6. P. 473–488.

³⁰ 2018 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract Supplement // Arthritis Rheumatol. 2018. Vol. 70. Suppl. 9. P. 1–3553. Abstr. 1582.



Рис. 2. Рентгенологическое прогрессирование заболевания у пациента 65 лет на фоне терапии (А – 2013 г., Б – 2016 г.)



Рис. 3. Рентгенологическое прогрессирование заболевания у пациентки 58 лет на фоне терапии (А – 2013 г., Б – 2016 г.)

тела к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП) – 230 Ед/мл. Пациент получал лечение метотрексатом, метотрексатом в сочетании с лефлуномидом, этанерцептом, а также цертолизумабом. Число болезненных суставов (ЧБС) – 21/68, число припухших суставов (ЧПС) – 21/66 (14/28), оценка состояния по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 77, индекс активности ревматоидного артрита (DAS 28) – 7,7. Через 12 недель терапии ЧБС – 17/68, ЧПС – 19/66, пациент был

переведен в открытое исследование EXTEND. Больному назначены сарилумаб в дозе 200 мг подкожно один раз в две недели, метотрексат и преднизолон. После четырех недель терапии ЧБС – 2/68, ЧПС – 7/66, ВАШ – 14. После 24 недель терапии ЧБС – 2/68, ЧПС – 4/66, ВАШ – 13. Последнее контрольное обследование на 144-й неделе наблюдения свидетельствовало о значительном улучшении состояния больного: ЧБС – 0/68, ЧПС – 0/66, ВАШ – 23, РФ – 64 Ед/мл, АЦЦП – 72 Ед/мл. Динамика рентгенологи-

ческого прогрессирования заболевания представлена на рис. 2.

Клинический случай 2. Женщина 58 лет с серопозитивным ревматоидным артритом. В ноябре 2007 г. РФ IgM – 1600 Ед/мл, АЦЦП – 470 Ед/мл. Ранее получала лечение метотрексатом, лефлуномидом, комбинацией метотрексата и этанерцепта, метотрексата и абатацепта. Пациентка была включена в исследование TARGET в феврале 2014 г. Исходно ЧБС – 12/68, ЧПС – 10/66, ВАШ – 86, DAS 28 – 5,2. Назначены препарат сарилумаб в дозе 200 мг подкожно один раз в две недели, метотрексат. Через 12 недель терапии показатели значительно улучшились: ЧБС – 1/68, ЧПС – 2/66. После 144 недель терапии ЧБС – 0/68, ЧПС – 0/66, ВАШ – 8. Терапевтический эффект у больной был долгосрочным, через несколько месяцев достигнута стойкая ремиссия ревматоидного артрита (рис. 3).

Собрана доказательная база в отношении клинической эффективности сарилумаба при ревматоидном артрите в дозах 150 и 200 мг. Данные исследования MOBILITY подтверждают, что более высокая доза 200 мг обеспечивает клиническую и рентгенологическую эффективность терапии ревматоидного артрита³¹.

Следует учитывать возможные побочные эффекты терапии ингибиторами рецепторов ИЛ-6, к которым относятся инфекционные заболевания, повышение печеночных трансаминаз, нарушения липидного обмена, нейтропения и др. Для их предотвращения перед назначением и в ходе лечения сарилумабом необходимо проводить лабораторные исследования. Подсчет нейтрофилов и тромбоцитов, а также определение уровней аланинотрансферазы и аспаратаминотрансферазы должны осуществляться через четыре –

³¹ 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.



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

SANOFI GENZYME 



восемь недель после начала лечения и затем каждые три месяца. Определять показатели липидного профиля также следует через четыре – восемь недель от начала лечения и затем каждые шесть месяцев. При обнаружении изменений в анализах дозу препарата можно снизить с 200 до 150 мг. Назначение сарилумаба следует избегать:

- в случае выявления у пациентов хронической или рецидивирующей инфекции;
- серьезных оппортунистических инфекций в анамнезе;
- других патологий, помимо ревматоидного артрита, ассоциированных с риском развития инфекционных заболеваний.

Кроме того, препарат не назначают пациентам с туберкулезом или живущим (пребывавшим) в эндемичных районах по туберкулезу или микозам.

Важным аспектом фармакотерапии является межлекарственное взаимодействие, в том числе на уровне изофермента цитохрома P-450. Повышенная концентрация ИЛ-6 может снижать активность цитохрома. Поэтому при терапии ингибиторами ИЛ-6 необходимо осуществлять мониторинг эффективности (например, варфарина) или концентрации лекарственного препарата (теофиллина). Снижение эффективности также возможно при применении оральных контрацептивов и статинов. Докладчик продолжил комментировать клинические случаи пациентов с ревматоидным артритом, включенных в новое многоцентровое открытое проспективное долгосрочное исследование эффективности и безопасности сарилумаба в реальной клинической практике (PROSARA).

Клинический случай 3. Женщина 32 лет с серопозитивным ревматоидным артритом. Исходные показатели в 2010 г.: РФ IgM – 80 Ед/мл, РФ IgA – 40 Ед/мл, АЦЦП – 30 Ед/мл. Предшествующее лечение: метотрексат перорально и подкожно, преднизолон. ЧБС –

23/28, ЧПС – 12/28, ВАШ – 100, DAS 28 – 7,9. Лечение было начато с комбинации метотрексата и цертолизумаба в мае 2017 г. Спустя шесть недель показатели воспалительного процесса улучшились: ЧБС – 2/28, ЧПС – 0/28, ВАШ – 20, DAS 28 – 2,7. Однако через несколько месяцев было отмечено отсутствие ответа на лечение. ЧБС – 8/28, ЧПС – 3/28, ВАШ – 70, DAS 28 – 5,2. У больной наблюдались симптомы утренней скованности. Тошнота и рвота при лечении метотрексатом стали причиной снижения дозы препарата. На фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов ухудшились симптомы артериальной гипертензии. Дозу преднизолона увеличили до 10 мг/сут. Дальнейшее ухудшение симптомов ревматоидного артрита нарастало после отмены цертолизумаба. Было принято решение о назначении сарилумаба в дозе 200 мг подкожно один раз в две недели. Через четыре недели от начала монотерапии сарилумабом отмечена положительная динамика симптомов заболевания: ЧБС – 3/28, ЧПС – 2/28, ВАШ – 18, DAS 28 – 3,7, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 6 мг/л. Дозу преднизолона снизили до 5 мг/сут. У больной развилась нейтропения легкой степени. Поскольку другие побочные эффекты отсутствовали и отмечалась положительная динамика, лечение было продолжено без коррекции дозы сарилумаба.

Клинический случай 4. Женщина 74 лет с ревматоидным артритом и сопутствующими заболеваниями (остеопороз, артериальная гипертензия, полинейропатия, трофические язвы). Исходные показатели от 1971 г.: РФ IgM – 135 Ед/мл, АЦЦП – отрицательный. Предшествующее лечение: сульфасалазин, метотрексат, адалимумаб, этанерцепт, секукинумаб, JAK-ингибиторы. В мае 2018 г. пациентке назначена терапия препаратами «лефлуномид + преднизолон» и эторикоксибом. На фоне терапии: ЧБС – 3/28, ЧПС – 5/28,

ВАШ – 60, СРБ – 4 мг/л. В июле 2018 г. начата монотерапия сарилумабом. После восьми недель лечения наблюдалась высокая эффективность терапии: ЧБС – 0/28, ЧПС – 2/28, ВАШ – 21, СРБ – 4 мг/л. Данный клинический случай демонстрирует эффективность сарилумаба в лечении коморбидного пациента с ревматоидным артритом в режиме монотерапии.

В заключение профессор Е. Файт подчеркнул, что применение современного ингибитора рецепторов ИЛ-6 сарилумаба в лечении больных ревматоидным артритом позволяет подавить воспалительный процесс, снизить риск развития анемии, эрозий костной ткани, облегчить утомляемость и депрессию и, как следствие, повысить ожидаемую продолжительность жизни пациентов.

Заключение

На сегодняшний день перспективным направлением в лечении ревматических воспалительных заболеваний являются ГИБП, в частности ингибиторы рецепторов ИЛ-6. Результаты многочисленных исследований показали, что блокада рецепторов ИЛ-6 представляет собой эффективный метод лечения ревматоидного артрита. Их можно назначать пациентам с ревматоидным артритом и коморбидными заболеваниями.

Сарилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает мембранный и растворимый рецепторы ИЛ-6. Своевременное назначение сарилумаба больным ревматоидным артритом может способствовать длительному контролю над воспалением и достижению устойчивой ремиссии заболевания. Сарилумаб имеет доказанный профиль безопасности и может применяться у пациентов с ревматоидным артритом после предшествующей неэффективной терапии сБПВП или ингибиторами ФНО-альфа. ☺

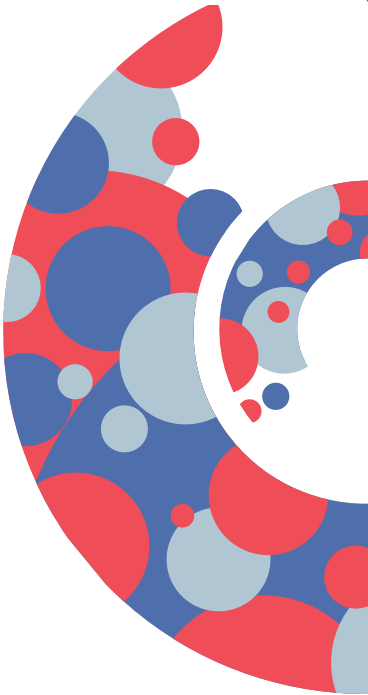
11-14 мая 2019

Санкт-Петербург
PARK INN BY RADISSON ПРИБАЛТИЙСКАЯ



II ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ



В РАМКАХ КОНГРЕССА БУДУТ ПРОВЕДЕНЫ:

- соревнование - учение по оказанию помощи на догоспитальном этапе и действиям в экстремальных ситуациях (участники – медицинские сестры и студенты, проявляющие интерес к анестезиологии и реаниматологии, клинические ординаторы, начинающие свою деятельность анестезиологи-реаниматологи и врачи скорой медицинской помощи)
- образовательная школа анестезиологов-реаниматологов с лекционным курсом и мастер-классами по наиболее востребованным направлениям анестезиологии-реаниматологии
- мастер-классы по отработке новых технологий
- междисциплинарные круглые столы с обсуждением спорных вопросов на стыке реаниматологии-хирургии
- дискуссии «за и против» по проблемным аспектам интенсивного лечения пациентов в критическом состоянии (взрослых и детей)
- научные и «индустриальные» симпозиумы по актуальным вопросам анестезиологии и интенсивной терапии
- постерные секции с конкурсом молодых ученых на лучшую научную работу. Работы победителей будут опубликованы в журнале «Вестник анестезиологии и реаниматологии»

ОРГАНИЗАТОРЫ



Российская ассоциация анестезиологов-реаниматологов



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



ФГБОУ ВО СПбГМПУ
Минздрава России

КОНТАКТЫ:

Лилия Обухова

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 140

E-mail: info@ccm-congress.ru

<http://ccm-congress.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 организаторов здравоохранения

Интернет-магазин медицинской книги
www.mbookshop.ru